

Neue Synthesewege zu hochfunktionalisierten bioaktiven Tetramsäuren: Caldoramid und JBIR-141/142

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

der Universität Bayreuth

vorgelegt von

Anja Christina Wunder

geboren in Forchheim i. Ofr.

Bayreuth, 2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2016 bis Juli 2020 in Bayreuth am Lehrstuhl Organische Chemie I unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert angefertigt. Die Laborarbeiten wurden im Zeitraum von Mai 2016 bis Juni 2019 durchgeführt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 20.07.20

Zulassung durch die Promotionskommission: 29.07.20

Wissenschaftliches Kolloquium: 09.12.20

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Matthias Breuning

Prüfungsausschuss

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Frank Hahn (Gutachter)

Prof. Dr. Mukundan Thelakkat (Vorsitz)

Prof. Dr. Birgit Weber

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	III
Summary	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
2. Allgemeiner Teil.....	3
2.1 <i>N</i> -Acyl-4-methoxy-pyrrolin-2-one	3
2.1.1 <i>Vorkommen und Eigenschaften</i>	3
2.1.2 <i>Caldoramid</i>	12
2.2 <i>N</i> -Nitroso-Hydroxyamino-Verbindungen	13
2.2.1 <i>Vorkommen und Eigenschaften</i>	13
2.2.2 <i>Naturstoffe mit N₂O₂-Motiv</i>	14
2.2.3 <i>JBIR-141/142</i>	18
3. Spezieller Teil.....	19
3.1 <i>Caldoramid</i>	19
3.1.1 <i>Synthesestrategie</i>	19
3.1.2 <i>Durchführung</i>	21
3.2 <i>JBIR-141/142</i>	27
3.2.1 <i>Synthesestrategie</i>	27
3.2.2 <i>Synthese des Oxazolin-Fragmentes 117</i>	30
3.2.3 <i>Synthese des β-Keto-Bausteins 119</i>	36
3.2.4 <i>Testsysteme</i>	39
3.2.5 <i>Synthese des Mittelbausteins via Reformatsky-Reaktion</i>	51
3.2.6 <i>Synthese des Mittelbausteins via Grignard-Reaktion</i>	57
4. Résumé und Ausblick	67
5. Experimenteller Teil	79
5.1 <i>Materialien & Methoden</i>	79
5.2 <i>Synthesevorschriften Caldoramid</i>	81
5.3 <i>Synthesevorschriften JBIR-141/142</i>	94
5.3.1 <i>Vorschriften zu Abschnitt 3.2.2</i>	94
5.3.2 <i>Vorschriften zu Abschnitt 3.2.3</i>	106
5.3.3 <i>Vorschriften zu Abschnitt 3.2.4</i>	113
5.3.4 <i>Vorschriften zu Abschnitt 3.2.5</i>	129

5.3.5 Vorschriften zu Abschnitt 3.2.6.....	140
Literaturverzeichnis	165
Anhang.....	173
Publikationen.....	209
Eidesstattliche Versicherungen und Erklärungen.....	210

Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der Entwicklung neuer Synthesewege zu den Naturstoffen Caldoramid, JBIR-141 und JBIR-142, die neben vielversprechenden Bioaktivitäten synthetisch anspruchsvolle Naturstoffe darstellen, zum einen aufgrund der hohen Anzahl an *N*-methylierten Peptidbindungen und zum anderen aufgrund der hohen Dichte an unterschiedlichen funktionellen Gruppen.

Caldoramid ist ein Vertreter der Klasse der peptidischen 3*O*-Methyltetramate. An anderen Verbindungen dieser Naturstoffklasse sind verschiedene Synthesewege in der Literatur beschrieben, die auf der Verknüpfung einzeln aufgebauter Fragmente basieren. Im Unterschied dazu wird in dieser Arbeit eine Strategie erarbeitet, bei der ähnlich einer Festphasenpeptidsynthese der Aufbau des Gesamtsystems direkt am Kern, dem 3*O*-Methyltetramat, hin zur *N*-terminalen *N,N*-Dimethylalanin-Aminosäure stattfinden soll. An das deprotonierte Tetramat wurde *N*-Methyl-Boc-Isoleucin nach verschiedenen Versuchen der Aktivierung als Acyl-Imidazol geknüpft. Nach saurer Entschützung konnte die Kupplung der nächsten Aminosäure in Form von Fmoc- oder Boc-*N*-Methyl-Valin mittels verschiedener Aktivierungsreagenzien nicht erreicht werden, was eine Änderung der Schutzgruppenstrategie auf nosylierte Aminosäuren erforderlich machte. Diese wurden als Säurechlorid mit Ghosez Reagenz, 1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamin, aktiviert, gekoppelt und nachfolgend selektiv am *N*-Terminus in quantitativer Ausbeute methyliert. Die Zielverbindung konnte in 12 Schritten (längste lineare Kette) mit einer insgesamten Ausbeute von 16% erhalten werden. Aufgrund der leichten Abweichung der NMR-Signale zu höheren ppm und des abweichenden Drehwerts sollte mit einer Probe des natürlichen Isolats ein direkter Vergleich z.B. mittels NMR, CD/ORD oder HPLC durchgeführt werden. MTT-Assays der synthetischen Verbindung zeigten an menschlichen Dickdarmkarzinomzelllinien HT-29 und HCT-116^{wt} IC₅₀-Werte von $77.5 \pm 1.3 \mu\text{M}$ und $43.8 \pm 3.7 \mu\text{M}$. An der Brustkrebszelllinie MCF-7 wurde ein IC₅₀-Wert von $33.9 \pm 1.3 \mu\text{M}$ ermittelt.

Als zweites Ziel der Arbeit sollen die Grundlagen für einen synthetischen Zugang zu den FoxO3a-Inhibitoren JBIR-141/142 erarbeitet werden, da FoxO3a in Zusammenhang mit einigen Krankheit steht und ein wichtiges Target darstellt. Neben der Tetramsäure- sowie der Oxazolin-Einheit enthalten diese Naturstoffe eine *N*-Nitroso hydroxyaminofunktion, welche bis dato nur in Totalsynthesen strukturell einfacherer Verwandter hergestellt worden ist. In Form von Testsystemen sollte der Aufbau und die Verknüpfung der Funktionalitäten hier erarbeitet werden und der Grundstein für eine spätere Totalsynthese gelegt werden.

Die Synthese der Oxazolin-Einheit erfolgte über L-*allo*-Threonin, da die meisten Oxazolin-Ringschlussmethoden unter Inversion des Stereozentrums am β -Kohlenstoff erfolgen. Das Dipeptid wird in Form des Methylesters unter EDCI-Kupplung erzeugt und zum *trans*-Oxazolin umgesetzt.

Zur Synthese der 3-Acyltetramsäure via Dieckmann-Cyclisierung wurde das entsprechende β -Ketosystem hergestellt. Ausgehend von (*S*)-2-Hydroxy-3-methyl-buttersäure wurde über drei Stufen die Benzyl-geschützte Verbindung hergestellt und an Meldrumsäure acyliert, welches anschließend mit Ethyl-*N*-methyl-alaninat unter Abspaltung von CO₂ zur β -Ketoverbindung umgesetzt wurde.

Neben dieser Tetramsäurevorstufe und dem fertigen Oxazolin-Baustein wurde für Kupplungsversuche ein vereinfachter Testbaustein mit *N*-Nitroso hydroxyamino-Funktion aufgebaut. Ausgehend von L-Glutaminsäure wurde in der Seitenkette über die Stufe des Aldehyds eine benzylgeschützte Hydroxyaminofunktion erzeugt, die mit Butylnitrit nitrosyliert wurde. Unter Ausschluss von Licht konnte diese Verbindung unter Kühlung über einen längeren Zeitraum ohne erkennbare Zersetzung gelagert werden, jedoch trat im sauren Medium sofortige Zersetzung ein. Durch Umschüttung der N₂O₂-Funktion wurde das stabilere benzylierte Diimid-*N*-Oxid erhalten, das weitere Transformationen wie eine Boc-Abspaltung mit *p*TsOH am Baustein erlaubte. Auch eine Kupplung mit dem *in situ* hergestellten Caesium-Salz des Oxazolins konnte erzielt werden. Dies bekräftigt die gewählte Synthesestrategie und die weiteren Stufen, die zur Verknüpfung aller Bausteine nötig wären, wurden in einer formalen Synthese beschrieben. Daneben wurde die Synthese des Mittelbausteins zum einen mit einer Reformatsky-Reaktion als Schlüsselschritt, zum anderen ausgehend von Pantolacton mit einer Grignard-Reaktion als Kerntransformation untersucht.

Summary

The aim of this study is to find new ways for the synthesis the natural products Caldoramide, JBIR-141 and JBIR-142. In addition to promising bio-activities these compounds represent synthetically challenging structures due to the high number of *N*-methylated peptide bonds and due to the high-density functionalization.

The natural product Caldoramide is a member of the class of peptidic 3*O*-Methyltetramates. For structurally related natural products some synthetical approaches are known in the literature, which are based on the coupling of separately synthesised fragments. In contrast, this work deals with the development of a strategy to synthesise the system directly from the core, the 3*O*-Methyl tetramate, to the *N*-terminal amino acid *N,N*-Dimethyl alanine. After several attempts *N*-Methyl-Boc-Isoleucine was activated as Acyl-imidazole and coupled to the deprotonated tetramate. The coupling of the next amino acids in form of Fmoc- or Boc-*N*-methyl-valine could not be achieved by means of various activation reagents, which made it necessary to change the protective group strategy to nosylated amino acids. These were activated as acid chloride with Ghosez's reagent (1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamine), coupled and subsequently methylated at the *N*-terminus in quantitative yield. The target compound could be obtained in 12 steps (longest linear chain) with a total yield of 16%. Due to the slight shift of the signals to higher ppm and the deviation of the optical rotation, a direct comparison with a sample of the natural isolate should be made e.g. by means of NMR, CD/ORD or HPLC. MTT assays of the synthetic compound showed IC_{50} values of $77.5 \pm 1.3 \mu M$ and $43.8 \pm 3.7 \mu M$ on human colon carcinoma cells HT-29 and HCT-116^{wt}. An IC_{50} value of $33.9 \pm 1.3 \mu M$ was determined on the breast cancer cell line MCF-7.

The second aim of this study was to develop the basis for the synthetical access to the FoxO3a-inhibitors JBIR-141/142 because FoxO3a is associated with some disease and makes regulation a prospective target. These natural products contain a tetramic acid, an oxazolin unit as well as a *N*-Nitroso hydroxyamino function, which has so far only been synthesised in structurally simple related compounds. By using test systems the construction and assignment of the functionalities should be developed and should work as a basis for the future total synthesis.

The oxazoline unit was synthesized using *L-allo*-threonine, since most oxazoline ring-closing methods are carried out with inversion of the stereocenter at the β -carbon. The dipeptide is generated in the form of the methyl ester with EDCI coupling and converted to *trans*-oxazoline. The corresponding β -keto system was prepared for the synthesis of 3-acyltetramic acid via Dieckmann cyclization.

Starting from (S)-2-hydroxy-3-methyl-butyric acid, the benzyl-protected compound was prepared in three steps and acylated on Meldrum's acid, which was reacted with ethyl *N*-methyl-alaninate under elimination of CO₂ to form the β -keto compound.

In addition to this tetramic acid precursor and the finished oxazoline component, a simplified test component with *N*-nitroso hydroxyamino function was set up for coupling tests. Starting from L-glutamic acid, a benzyl-protected hydroxyamino function was generated in the side chain via the aldehyde stage, which was nitrosylated with butyl nitrite. In the absence of light, this compound could be stored under cooling for a long period of time without any noticeable decomposition, but decomposition occurred under acidic conditions. The more stable benzylated diimide N-oxide could be synthesized, which enables transformations like Boc-elimination with *p*TsOH on the building block. Coupling with the *in situ* cesium salt of oxazoline was also achieved. This confirms the chosen synthetic strategy and the further steps that would be necessary to link all building blocks have been described in a formal synthesis. Furthermore, the synthesis of the middle building block was examined with a Reformatsky reaction as a key step as well as with a key Grignard reaction based on pantolactone.

Abkürzungsverzeichnis

abs	absolutiert
Ac	Acetyl
aq	<i>aqua</i> , wässrig
Äquiv	Äquivalente
BEP	2-Bromo-1-ethyl Pyridiniumtetrafluoroborat
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CH	Cyclohexan
CHO	<i>chinese hamster ovary cells</i> , Chinesische Hamster Ovarialzellen
CML	chronische myeloische Leukämie
COMU	[(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat]
DAST	(Diethylamino)schwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
Deoxo-Fluor	Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid
DEPC	Diethylphosphorcyanidat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Dov	Dolavalin
DPPA	Diphenylphosphorylazid

Dpy	Dolapyrrolidon
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration
EGF	<i>epidermal growth factor</i> , Epidermaler Wachstumsfaktor
Et	Ethyl
FoxO	Forkhead box O
h	<i>hora</i> , Stunde
HATU	[<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat]
Hiv	(<i>S</i>)-2-Hydroxy-Isovaleriansäure
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
i.p.	<i>intraperitoneal</i> , in die Bauchhöhle
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma</i>
LD	Letale Dosis
MEM	2-Methoxyethoxymethyl
min	Minute
MS	Molsieb
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernspinresonanz
NRPS	nichtribosomale Peptidsynthetase
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
<i>p</i> Nos	<i>para</i> -Nitrobenzolsulfonyl
ppm	<i>parts per million</i> , Maßeinheit zur chemischen Verschiebung in der NMR-Spektroskopie
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonsäure

Pro	L-Prolin
PyBroP	Bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>Tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>Tert</i> -Butylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl

1. Einleitung

Tetramsäuren (Pyrrolidin-2,4-dione) sind ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in verschiedenen Naturstoffen. Grundsätzlich kommen diese sowohl als freie Tetramsäure (**1a**, Abbildung 1), als 4-*O*-Alkyl-Form (**2**), die sog. Tetramate, und als 3-Acyltetramsäure (**3**) vor. Als cyclisches β -Ketoamid-System, unterliegt die freie Säure einer Keto-Enol-Tautomerie, die aber hauptsächlich zur 2,4-Diketoform verschoben ist. Die Tricarbonyl-Methin-Einheit der 3-Acyltetramsäure bildet ein komplexes Gleichgewicht aus vier Haupttautomeren bzw. -isomeren aus, welche beispielsweise analytische Verfahren wie Chromatographie oder die Auswertung von NMR-Spektren erschwert und sie dadurch zu einer synthetisch anspruchsvollen Substanzklasse macht.

Entsprechend ihrer Struktur sind Tetramsäuren und 3-Acyltetramsäuren acide (pK_s 6,4 und 3,0-3,5).^[1,2] Unter physiologischen Bedingungen sind 3-Acyltetramsäuren in Form ihrer Salze vorzufinden. Einige Vertreter dieser Gruppe wurden als ebensolche, gebunden an Na^+ , Ca^{2+} oder beispielsweise Mg^{2+} -Ionen, isoliert. Durch Bildung von Chelat-Komplexen wird beispielsweise die Stabilität aber auch die Lipophilie im Vergleich zur protonierten Form erhöht. Ob die protonierte Form oder ein Chelat-Komplex im Produzenten gebildet wird und dadurch eine bestimmte Wirkungsweise eingeht, ist häufig schwer aufzuklären.^[3]

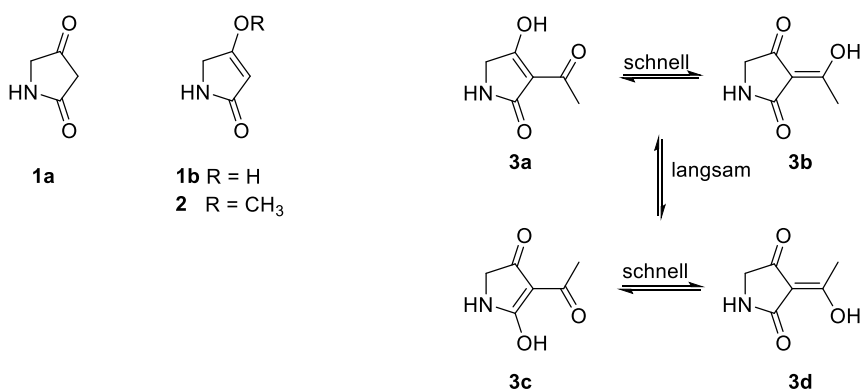


Abbildung 1: Die Tetramsäure (**1a** und **1b**), ihr 4-*O*-Alkyl-Ether (**2**), 3-Acyltetramsäure und ihre tautomeren Formen (**3a-d**).

Biosynthetisch ist vor allem der Aufbau des 3-Acyl-Motivs innerhalb der produzierenden Schwämme, Bakterien, Cyanobakterien und Pilze gut untersucht. Meist sind es zusammengesetzte Biosynthesemaschinerien aus Hybrid Typ-I Polyketidsynthasen (PKS) und nichtribosomale Peptidsynthetasen (NRPS), die lineare 3-(β -Ketoamid)propanoylthioester-Intermediate freisetzen.^[4] Der eigentliche Ringschluss, die Dieckmann-Cyclisierung, erfolgt dabei hauptsächlich in vier

unterschiedlichen Arten von enzymatischen Einheiten. Eine, im letzten Modul der Megasyntetase eingebaute, reduktive Domäne (R) sorgt vor allem bei Verbindungen aus Pilzen für den finalen Ringschluss. Bei polycyclischen Tetramsäuremakrolactamen bakteriellen Ursprungs ist dafür meist ein Thioesterase (TE) Modul innerhalb der iterativen PKS-NRPS Megasyntetase verantwortlich. Aber auch Dieckmann-Cyclasen und bestimmte Genkassetten (PyrD3 und PyrD4), die sich innerhalb der PKS-Gen-Region befinden, können bekannter Weise die Ringschlussreaktion forcieren.^[5a,4,5b,4]

Ebenso vielfältig wie die Produzenten, die Biosynthesewege und damit aufgebauten Strukturen sind auch die biologischen Eigenschaften dieser Naturstoffklasse. Daraus wurden bereits eine Reihe vielversprechender Leitstrukturen für die Wirkstoffforschung identifiziert und untersucht.^[6] Eine kleine Unterklasse ist die der peptidischen Tetramsäuren.^[2,7] Bis dato wurden nur wenige Vertreter isoliert, dann aber mit meist modifizierten Aminosäuren und hervorragenden biologischen Aktivitäten. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von Vertretern dieser Gruppe, den Naturstoffen Caldoramid (**4**), JBIR-141 (**5**) und JBIR-142 (**6**, Abbildung 2).

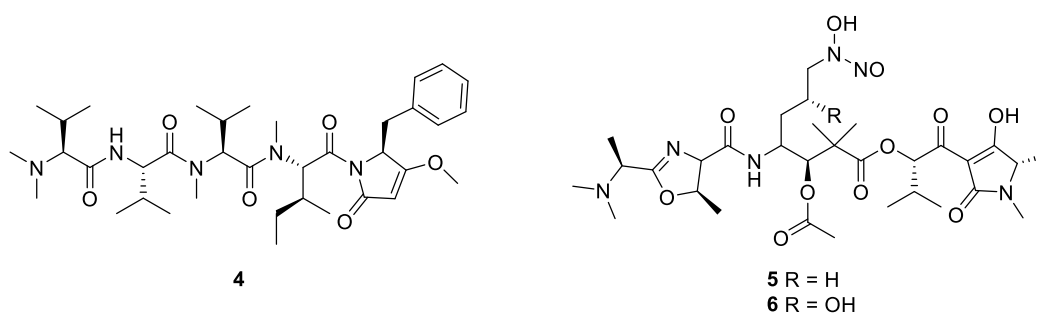


Abbildung 2: Naturstoffe Caldoramid (**4**) und JBIR-141/142 (**5/6**).

Caldoramid hat als 4-*O*-Methyl-Tetramat ein paar Strukturverwandte, auf die im allgemeinen Teil näher eingegangen werden soll. Einige davon sind bereits auch totalsynthetisch hergestellt und umfangreich untersucht worden. In dieser Arbeit soll ein neuer Zugang mit iterativer Peptidsynthese am Tetramatkern geschaffen werden. Die Verbindungen JBIR-141 (**5**) und -142 (**6**) sind hingegen bislang die einzigen in der Literatur bekannten peptidischen 3-Acyltetramsäuren. Eine mögliche Synthesestrategie zur Erzeugung des komplexen *N*-Nitroso-hydroxyamino-Motivs, des Oxazolin-Rings sowie der 3-Acyltetramsäure soll nachfolgend entwickelt werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1 *N*-Acyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-one

2.1.1 Vorkommen und Eigenschaften

Naturstoffe mit Pyrrolidinon-Einheit zeigen nicht nur außerhalb des Heterocyclus unterschiedliche Strukturen, sondern auch der Ring kann in verschiedenster Weise oxidiert vorliegen. Innerhalb einer Naturstoffgruppe sind teilweise Derivate bekannt, die sich nur hinsichtlich der Oxidation des Ringes unterscheiden (z.B. die Gruppe der Malyngamide (**7-9**)^[8], Abbildung 3). Im Folgenden sollen diese Naturstoffgruppen betrachtet werden, die 4-*O*-Alkoxy-pyrrolidin-2-on-Vertreter enthalten. Soweit bekannt, sind bislang nur Vertreter mit $R^1 = \text{CH}_3$ isoliert worden. Interessanterweise treten diese allesamt *N*-acyliert auf. Strukturverwandte Ausnahmeverbindungen, die weder *N*-acyliert, noch als Tetramat vorliegen, wie Isochrysohermidin (**10**), aus *Mercurialis leiocarpa* isoliert^[9], oder Speranberculatin A (**11**) und Speranskilantin A (**12**), beide aus *Speranskia tuberculata* isoliert^[10], sollen im Folgenden nicht weiter betrachtet werden.

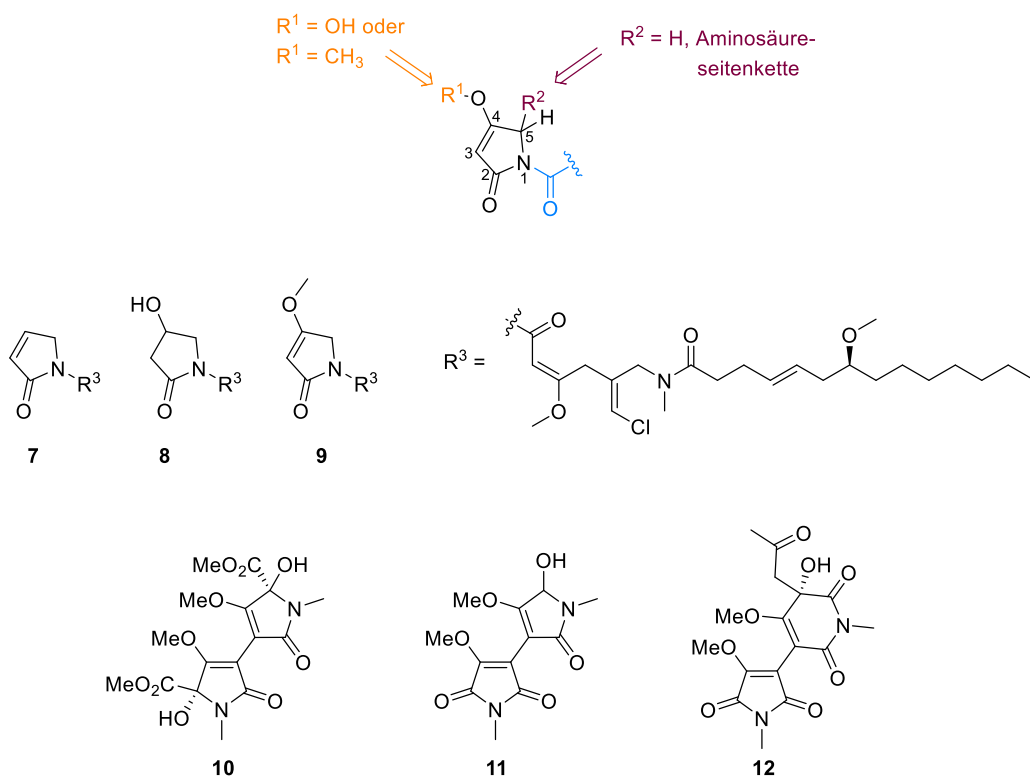


Abbildung 3: Allgemeine Struktur der *N*-Acyl-Pyrrolidinone; Malyngamid 4 (**7**), Isomalyngamid B (**8**) und Isomalyngamid A (**9**); Isochrysohermidin (**10**), Speranberculatin A (**11**) und Speranskilantin A (**12**).

Da das Vorkommen und die Eigenschaften natürlicher 3-Acyltetramsäuren hinreichend in der Literatur zusammengefasst worden ist, aber natürlichen *N*-Acyl-Pyrrolidinonen eine untergeordnete Bedeutung beigemessen wird, soll ein kurzer Überblick gegeben werden. Die erste Familie der Malyngamide umfasst bis heute mehr als 35 Vertreter. Dabei handelt es sich um Lipopeptide, deren gemeinsames Charakteristikum die (S)-7-Methoxytetradec-4(E)-ensäure ist. Die Verbindungen wurden aus dem Cyanophyten *Lyngbya majuscula* isoliert, aber auch eine Isolation aus dem Seehasen *Burstella leachii* ist bekannt^[11]. In Abbildung 4 sind die sieben Vertreter (**9**,**13**-**18**) mit 4-Methoxy-pyrrolin-2-on-Motiv dargestellt.

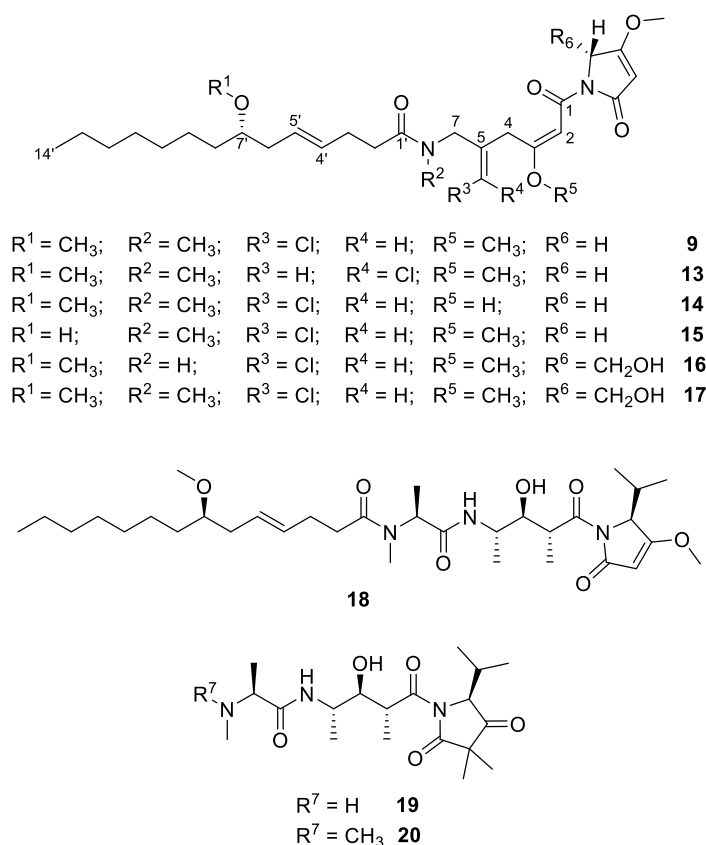


Abbildung 4: Vertreter der Malyngamid-Familie mit 4-Methoxy-pyrrolin-2-on-Motiv (Malyngamid A **13**, Isomalyngamid A **9**, Isomalyngamid A-1 **14**, Desmethyloisomalyngamid A **15**, Malyngamid Q **16**, Malyngamid R **17** und Malyngamid X **18**) und die 3,3-Dimethyltetramsäuren Janolusimid **19** und Janolusimid B **20**.

Während Malyngamid A (**13**) in der Chloromethylen-Einheit (E)-konfiguriert ist^[12], ist Isomalyngamid A (**9**) (Z)-konfiguriert. Isomalyngamid A-1 (**14**) weist im Vergleich zu Isomalyngamid A ein Keton anstelle der Methoxygruppe an C12' auf. Auch ist ein Vertreter literaturbekannt, der an C7 mit einem freien Alkohol vorliegt. Bei den Malyngamiden Q (**16**) und R (**17**) handelt es sich um Serin-abgeleitete Tetramate.^[13,14] In der Familie der Malyngamide sind eine Fülle von cytotoxischen, anti-inflammatorischen und antibakteriellen Eigenschaften bis hin zur inhibierenden Wirkung von

Mycobacterium tuberculosis und *Plasmodium falciparum* bekannt.^[11,11,11,15] Des Weiteren sind mäßige Toxizität gegenüber *Artemia salina*^[14,13], *Palaemon paucidens*^[16] und *Procambarus clarkii*^[17] in der Literatur beschrieben.

Strukturell verwandt mit Malyngamid X (**18**) ist der Naturstoff Janolusimid (**19**), eine ungewöhnliche 3,3-Dimethyl-Tetramsäure. Die Verbindung wurde aus der Nacktschnecke *Janolus Cristatus* isoliert und zeigt Toxizität an Mäusen (LD 5 mg/kg i.p.).^[18] Eine Totalsynthese der Verbindung ist literaturbekannt.^[19] Janolusimid B (**20**) wurde aus dem Moostierchen *Bugula flabellata* isoliert, welches in einer Räuber-Beute-Beziehung zu *Janolus Cristatus* steht.^[20]

Ebenfalls in einer Wirts-Gast-Beziehung stehen der karibische Schwamm *Smenospongia aurea* und das Cyanobakterium *Synechococcus spongiarum*, aus denen die chlorierten Hybrid Peptid/Polyketid-Verbindungen Smenamid A (**21**) und B (**22**) isoliert wurden.^[21] Beide Verbindungen unterscheiden sich hinsichtlich der Doppelbindungs-Konfiguration. Die Stereozentren an C-8 und C-16 von Smenamid A wurden durch Synthese aufgeklärt und werden für Smenamid B analog in der Literatur angenommen.^[22] Die Naturstoffe wurden auf ihre cytotoxische Aktivität an einer Zelllinie eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Calu-1, getestet und zeigten IC₅₀-Werte von 48 nM (**21**) und 49 nM (**22**). Synthetische Smenamid A-Analoga mit strukturellen Vereinfachungen zeigen an SKM-M1 und an RPMI-8226, multiple Myelom-Zelllinien im Vergleich zum Naturstoff verringerte Aktivität.^[23] Aus der Algenblüte des Cyanobakterienstammes *Trichodesmium* wurden ferner die Smenamide C-E (**23-25**) isoliert.^[24] Die Stereochemie der Vertreter C und D wurden durch Vergleich von CD-Spektren und Drehwerten bestimmt. Eine vollständige Aufklärung der Stereochemie von Smenamid E (**25**) ist bis dato nicht literaturbekannt. Verbindungen **23-25** wurden sowohl an Neuro-2A-Zellen als auch an HCT-116-Zellen getestet. Smenamid C und E zeigen gegenüber beiden Zelllinien cytotoxische Wirkung (Smenamid C **23**: EC₅₀ neuro-2A: 7.2 ± 3.1 µM; EC₅₀ HCT-116: 20.9 ± 2.1 µM; Smenamid E **25**: EC₅₀ neuro 2A: 4.8 ± 0.6 µM; EC₅₀ HCT-116: 18.6 ± 1.8 µM). Smenamid D (**24**) zeigte an beiden Zelllinien keine Cytotoxizität.^[24]

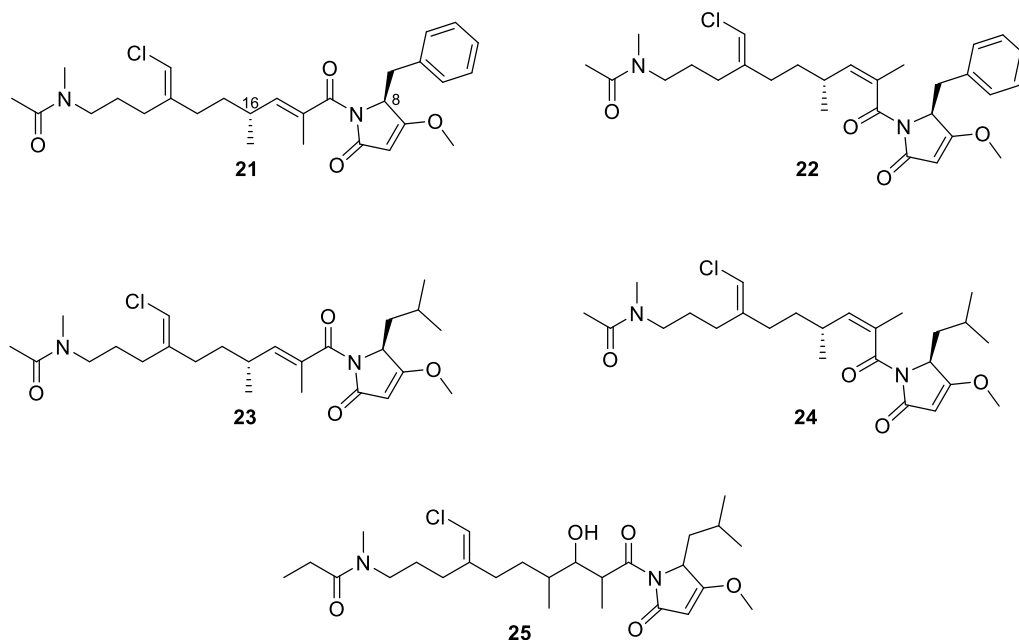


Abbildung 5: Die Klasse der Smenamide (**21-25**).

Ebenso wie die Smenamide, sind auch die Pukeleimide marinen Ursprungs und wurden 1979 von MOORE und Mitarbeitern publiziert.^[25,26] Die sieben Verbindungen (Abbildung 6) wurden aus unterschiedlich gesammelten Chargen des Cyanophyten *Lyngbya majuscula* gewonnen. So wurde zum Beispiel Pukeleimid C (**28**) aus einer Probe eines giftigen, seichten Gewässers am Kahala Beach in Oahu (Hawaii) extrahiert. Die Pukeleimide zeigten keine giftige Wirkung auf Mäuse^[25] und Pukeleimid A (**26**) ist totalsynthetisch zugänglich.^[27]

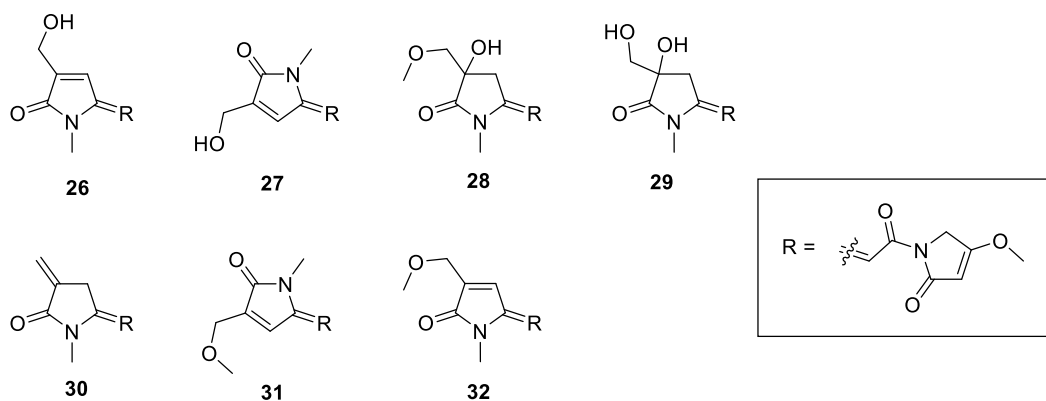


Abbildung 6: Die Gruppe der Pukeleimide A-G (**26-32**).

Eliamid (**33**, Abbildung 7), ein lineares Polyketid mit terminaler Tetramsäureamid-Einheit, wurde 2012 von Höfle *et al.* auf der Suche nach Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien mit antifungaler Aktivität isoliert.^[28]

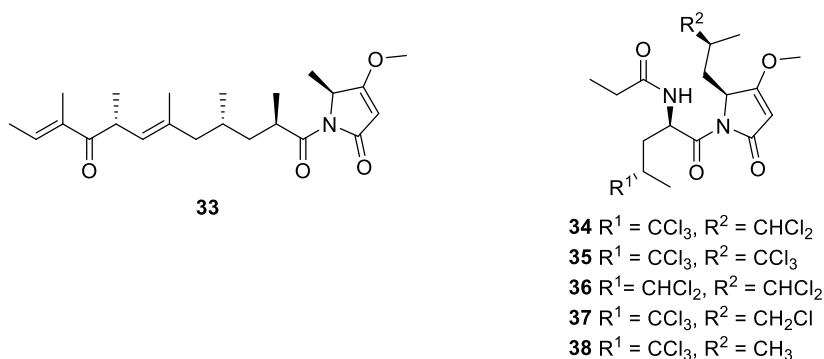


Abbildung 7: Strukturen der N-Acyl-4-methoxy-pyrrol-2-one Eliamid (**33**) und der Sintokamide A-E (**34-38**).

Als Produzenten konnten die Bakterienstämme *Sorangium cellulosum* So ce241 und So ce439 identifiziert werden, welche aus Bodenproben aus der Schweiz und aus Ägypten gewonnen wurden. (**33**) zeigt zytostatische Wirkung gegenüber Lymphomzellen (U-937 IC₅₀ = 0.5 ng/mL) und Gebärmutterhalskrebszellen (KB 3.1 IC₅₀ = 1.0 ng/mL). An Rinderherz-Submitochondrialpartikeln konnte eine starke Inhibition der NADH Oxidation mit einem IC₅₀ Wert von 8 ng/mL nachgewiesen werden. Diese wird innerhalb der eukariotischen Atmungskette durch eine Wechselwirkung mit dem Komplex I (NADH-Ubiquinon Oxidoreduktase) ausgelöst. Die absolute Konfiguration des Stereozentrums am Pyrrolin-Ring wurde durch oxidative und hydrogenolytische Spaltung und anschließende chirale Gaschromatographie bestimmt. Die Stereozentren der Kette wurden durch Vergleich mit ähnlichen Naturstoffen und Anwendung der Breit'schen Regeln an C2,C4-dimethylierten Systemen als *anti* bestimmt. Ein Beweis der absoluten Konfiguration wurde durch Totalsynthese und Vergleich mit dem natürlichen Isolat erbracht.^[28]

Die Gruppe der Sintokamide (A-E, **34-38**) wurde aus dem marinen Schwamm *Dysidea sp.* isoliert. Aufgrund der D-Aminosäure, der chlorierten Leucin-Methylgruppen und der N-Propionyl-Gruppe wird ein mikrobieller Ursprung vermutet. Sintokamid A (**34**) zeigt eine selektive Blockierung der Transaktivierung am N-Terminus des Androgenrezeptors in Prostatakrebszellen.^[29]

Die Gruppe der Mirabimide (A-E, **39-43**) umfasst fünf Vertreter, welche aus dem Cyanobakterium *Scytonema mirabile* (Stamm BY-8-1) isoliert wurden.^[30]

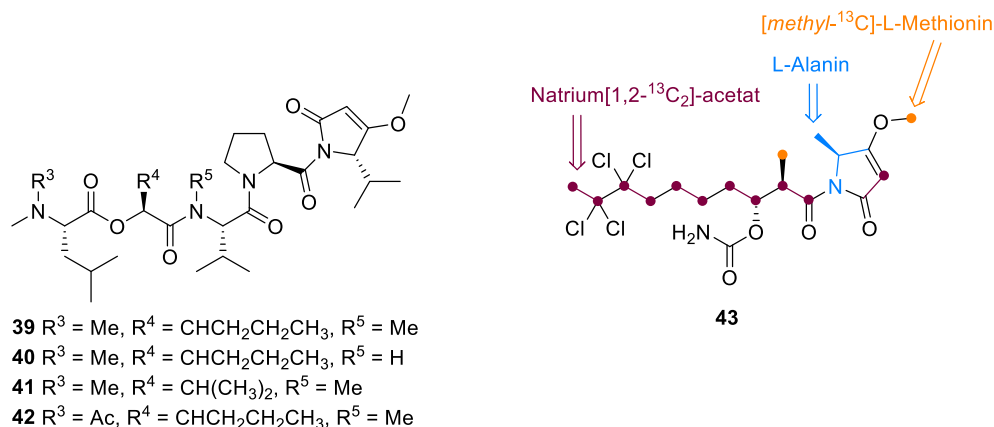


Abbildung 8: Strukturklasse der Mirabimide (A-E, **39-43**).

Darunter ist Mirabimide E (**43**) die pharmakologisch interessanteste Verbindung, welche eine tetrachlorierte Ethyleneinheit trägt und im Corbett-Assay selektive Zytotoxizität an soliden murinen Tumorzellen zeigt.^[31] Neben Mirabimid E konnten keine weiteren chlorierten Verbindungen aus dem Cyanobakterium isoliert werden, selbst nach Zucht in einem Medium mit [³⁶Cl]Chlorid. Der Aufbau der Tetrachlorethyleneinheit ist durch Chlorierung eines Alkin-Precursors mittels einer Haloperoxidase denkbar. Einige Eigenschaften des Biosyntheseweges von **43** konnten durch Fütterungsexperimente mit Natrium [1,2-¹³C₂]Acetat und [Methyl-¹³C]Methionin nachgewiesen werden: Die Decanoat-Kette sowie C4 und C5 des Tetramatrings entstammen aus 6 Acetat-Einheiten, zusätzlich wird biosynthetisch ein Äquivalent L-Alanin in der Tetramsäureeinheit verbaut.

Die antimikrobielle Eigenschaft des Meeresschwammes *Dysidea herbacea* war Ausgangspunkt für HOFHEINZ und OBERHÄNSLI^[32] Proben des Schwammes, die am australischen Great Barrier Reef gesammelt wurden, nach interessanten Isolat zu untersuchen. Dysidin (**44**, Abbildung 9) ist ein chlorierter Naturstoff, der 1-1.2% der Trockenmasse des Schwammes ausmacht. Eine racemische Synthese^[33] sowie enantioselektive Synthesen sind beschrieben.^[34] Jedoch wurden, soweit bekannt, keine umfangreicheren Bioaktivitätstests durchgeführt.

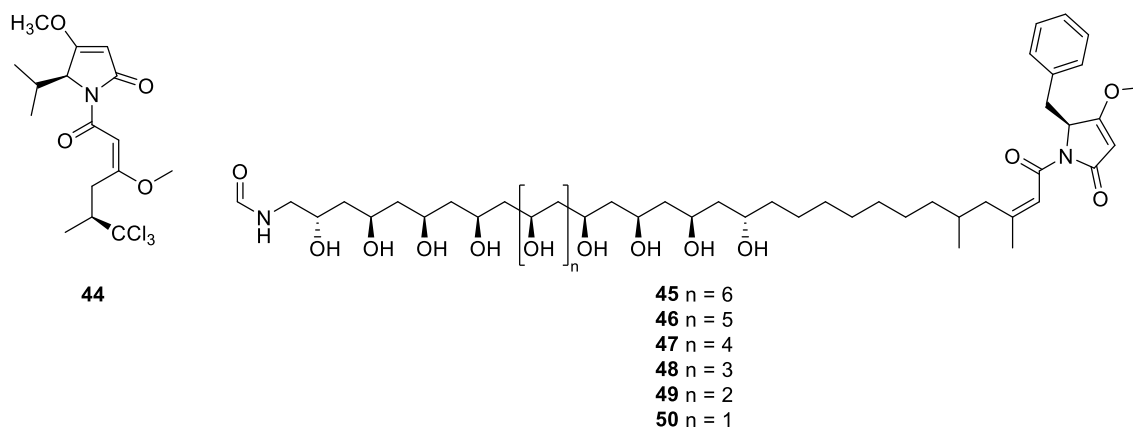


Abbildung 9: Strukturformel von Dysidin (**44**) und die Klasse der Mycapolyole A-F (**45-50**).

Eher ungewöhnlich ist die hochgradig hydroxylierte Seitenkette der Naturstoffklasse der Mycapolyole.^[35] Die sechs Vertreter A-F (**45-50**), welche aus dem marinen Schwamm *Mycale izuensis* isoliert worden sind, zeigen in großen Bereichen deckungsgleiche ^1H und ^{13}C -Spektren und unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Molekularformeln in $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ -Einheiten. Die Strukturaufklärung von FUSETANI und Mitarbeitern stützt sich auf zweidimensionale NMR-Experimente und HRFABMS-Messungen, welche ein gemeinsames stereochemisches Muster aller Vertreter nahelegen. Die Verbindungen A-F zeigen an HeLa-Zellen IC_{50} -Werte von 0.06, 0.05, 0.16, 0.40, 0.38 und 0.90 $\mu\text{g/mL}$.^[35]

Wenngleich auch die oben genannten *N*-Acyl-pyrrolin-2-one teilweise Aminosäuren in den Seitenketten tragen, sollen im Folgenden nun weitere peptidische Vertreter vorgestellt werden. Strukturell gesehen handelt es sich bei Palau'imid (**51**, Abbildung 10) um einen sehr einfachen Vertreter mit nur einer Aminosäure in der Seitenkette, dem *N*-Methyl-Valin. Dieser wurde aus *Lyngbya sp.* isoliert und zeigt IC_{50} -Werte von 1.4 $\mu\text{g/mL}$ (an KB-Zellen) und 0.36 $\mu\text{g/mL}$ (an LoVo-Zellen). Eine Synthese des Naturstoffs ist ebenfalls literaturbekannt.^[36]

Ebenfalls methylierte Aminosäuren weist Belamid A (**52**) auf, dass von SIMMONS *et al.* aus dem Cyanobakterium *Symploca sp.* isoliert wurde.^[37] Das Tetrapeptid zeigt an MCF7-Brustkrebszellen einen IC_{50} -Wert von 1.6 $\mu\text{g/mL}$ und an HCT-116-Zellen einen IC_{50} von 0.74 $\mu\text{g/mL}$. Desweiteren wirkt die Verbindung antimittotisch und zeigt an A-10-Zellen eine Zerstörung des Mikrotubuli-Netzwerkes bei einer Konzentration von 20 $\mu\text{g/mL}$.^[37]

Der Naturstoff Symplostatin 4 (**53**) ist in der Literatur auch unter der Bezeichnung Gallinamid A bekannt. Die Verbindung wurde unabhängig voneinander aus den Cyanobakterien des Stammes *Schizothrix*^[38] als auch aus *Symploca*^[39] isoliert. Die Verbindung zeigt gegenüber *Plasmodium falciparum* eine signifikante Antimalaria-Aktivität ($\text{EC}_{50} = 74 \text{ ng/mL}$)^[40]. Weitere Untersuchungen der Bioaktivität von

Symplostatin ergaben eine Cytotoxizität gegenüber Vero-Zellen ($TC_{50} = 10.4 \mu\text{g/mL}$) und Aktivität gegenüber *Leishmania donovani* ($IC_{50} = 9.3 \mu\text{M}$)^[38].

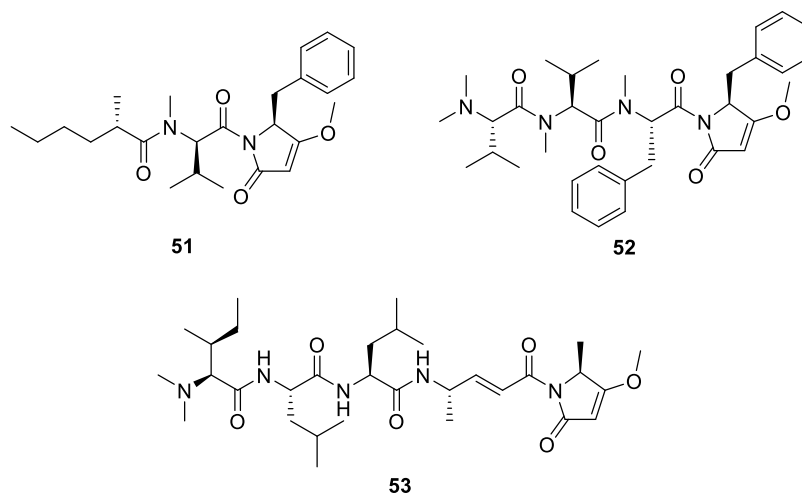


Abbildung 10: Strukturformeln der Naturstoffe Palau'imid (**51**), Belamid A (**52**) und Symplostatin 4 (**53**).

Die Familie der Dolastatine umfasst eine große Gruppe an strukturell vielfältigen Verbindungen, die aus *Dolabella auricularia* isoliert worden sind. Sie beinhaltet lineare und cyclische Peptide, Depsipeptide und Peptide mit Thiazol und Oxazolheterocyclen sowie Macrolide, die meist in niedrigen Konzentrationen im Seehasen vorliegen.^[41] So wurde beispielsweise eine Tonne der Schnecke gesammelt um 29 mg des bekanntesten Vertreters, Dolastatin 10 (**54**, Abbildung 11), zu isolieren.^[42] Bei einigen Vertretern wurde nachgewiesen, dass diese durch die Nahrung aufgenommen werden und nicht von der Schnecke selbst produziert werden.^[41] Dolastatin 10 (**54**) ist einer der wirksamsten Tubulin-Polymerisations-Inhibitoren mit stark antivaskulären und antimitotischen Eigenschaften, welche in umfassenden klinischen Studien untersucht wurde, jedoch erhebliche Toxizität zeigte.^[43] Bis dato dient Dolastatin 10 als Leitstruktur für neue hochwirksame Analoga, wie beispielsweise den Auristatinen, welche als Ladungsträger in sogenannten Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten eingesetzt werden. Ein Beispiel dafür ist das zugelassene Brentuximab Vedotin (**56**, Abbildung 11), das zur Behandlung von rückfälligem Hodgkin-Lymphom und systematischen anaplastischen Großzell-Lymphomen eingesetzt wird und spezifisch auf CD30+-Zellen wirkt. Der monoklonale Antikörper trägt einen Linker, der durch Proteasen, wie dem Cathepsin B, gespalten wird und den Wirkstoff Monomethylauristatin E gezielt freisetzt.^[43]

Dolastatin 15 (**55**) ist strukturell ähnlich zu Dolastatin 10 (**54**) bezüglich der Dolavalin-Valin-Sequenz am N-Terminus und im aromatischen Charakter des C-Terminus. Jedoch handelt es sich bei Dolastatin 15 (**55**) aufgrund der Esterbindung im Amid-Rückgrat um ein Depsipeptid. Dolastatin 15 zeigt einen

durchschnittlichen IC_{50} -Wert von 1.6 nM (70 Zelllinien) und ist damit aktiver als beispielsweise Taxol oder Vincristin, beides Naturstoffe die in der Krebstherapie eingesetzt werden.^[44]

55 arretiert die Zellen in der Mitose und reduziert intrazelluläre Mikrotubuli. Eine Bindung in der Vinca-Domäne von Tubulin, wie im Fall des Dolastatins 10 (**54**), ist bei Dolastatin 15 (**55**) nicht nachweisbar.^[45] Strukturell ist vorwiegend die fehlende Dolaisoleucin-Einheit für eine verminderte Aktivität im Vergleich zum Dolastatin 10 verantwortlich. Diese ist für die Inhibition der Tubulin-Polymerisation wichtig.

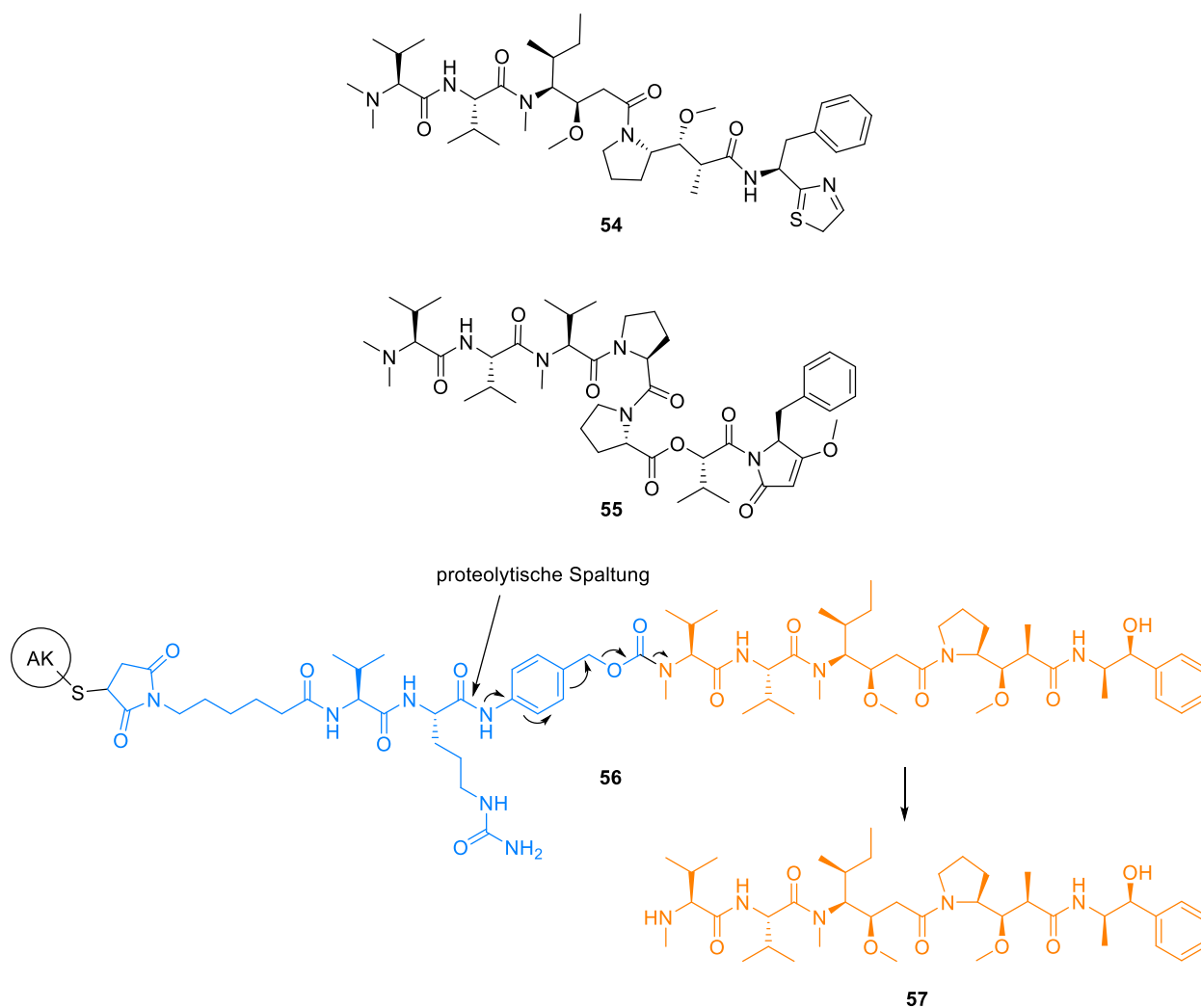


Abbildung 11: Strukturen der Dolastatine 10 (**54**) und 15 (**55**) sowie das Konjugat (**56**) aus einem monoklonalen Antikörper (AK) einem-Linker (blau) und Monomethylauristatin E (orange); durch proteolytische Spaltung wird Monomethylauristatin E (**57**) freigesetzt.

Im Gegensatz zu Dolastatin 10 wurde Dolastatin 15 nicht in klinischen Studien untersucht. Es diente als jedoch als Leitstruktur für die synthetischen Analoga Cemadotin und Synthadotin, die verbesserte Eigenschaften aufweisen und bereits klinische Studien in Phase I und II durchlaufen haben.^[44]

2.1.2 Caldoramid

Ein weiterer Vertreter der peptidischen *N*-Acyl-pyrrolin-2-one ist der Naturstoff Caldoramid (**4**), welcher 2016 von GUNASEKERA *et al.* zusammen mit den bekannten Verbindungen Largazol (**58**) und Dolastatin 10 (**54**) aus einer Probe des Cyanobakteriums *Caldora penicillata* von den Florida Keys isoliert wurde (Abbildung 12).^[46]

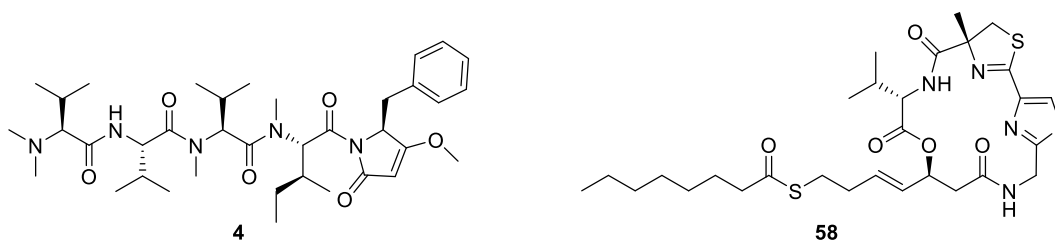


Abbildung 12: Die Naturstoffe Caldoramid (**4**) und Largazol (**58**) aus dem Isolat von *Caldora penicillata* nach GUNASEKERA *et al.*

Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu Belamid A (**51**) und Dolastatin 15 (**55**) wurde die Cytotoxizität der Verbindung anhand von drei isogenen Darmkrebszelllinien von GUNASEKERA *et al.* untersucht. Dazu wurde die Substanz zum einen an der HCT116-Mutterzelllinie, die eine onkogene KRAS-Allele und eine wild-typ KRAS-Allele besitzt, sowie an HCT116-Zellen ohne die onkogene KRAS-Allele und an HCT116-Zellen ohne HIF-1 α - und HIF-2 α -Transkriptionsfaktoren getestet.^[46] Kirsten Rat Sacroma (KRAS) ist ein Gen, welches durch Mutation eine zentrale Rolle in der Krebsentstehung und –progression einnehmen kann. Vor allem ist es auch primär an der Resistenzentwicklung bei Therapien, die den EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Receptor) ansprechen, beteiligt. Die Hypoxie-induzierenden Faktoren (HIF) 1 α und 2 α werden in Krebszellen durch Fehlregulation im ras-Signalübertragungsweg überexprimiert und stehen im Zusammenhang mit dem Wachstum der Krebszellen.^[47] Die Zelltests zeigten, dass das moderat cytotoxische Caldoramid Zellen mit den onkogenen KRAS und HIF-1 α - und HIF-2 α -Transkriptionsfaktoren stärker in ihrem Wachstum inhibiert (IC_{50} = 3.9 μ mol) als Zellen, denen diese Gene fehlen (IC_{50} = 5.2 μ mol und 8.6 μ mol).^[46] Im Wirkmechanismus dieser Verbindung stellen diese Gene Targets dar und machen **4** zu einer interessanten Struktur für weitere Untersuchungen.

2.2 *N*-Nitroso-Hydroxyamino-Verbindungen

2.2.1 Vorkommen und Eigenschaften

Die Nitroso-Hydroxylamino-Funktion besteht aus zwei *N*-Atomen sowie zwei *O*-Atomen (Abbildung 13, A-59/B-59) und liegt in zwei tautomeren Formen vor. Daher wird die funktionelle Gruppe in der Literatur auch als Diimid-*N*-Oxid bezeichnet. HRABIE und KEEFER^[48] schlagen die Bezeichnung Diazeniumdiolat vor, die aber nicht standardmäßig verwendet wird. Je nach Tautomer können am unteren (*O*¹) oder am oberen (*O*²) Sauerstoff Substitutionen stattfinden (jeweils blau dargestellt) und die funktionelle Gruppe kann als *C*- sowie als *N*- oder *O*-verknüpfte (*X* = C, N, O) Verbindung vorliegen.

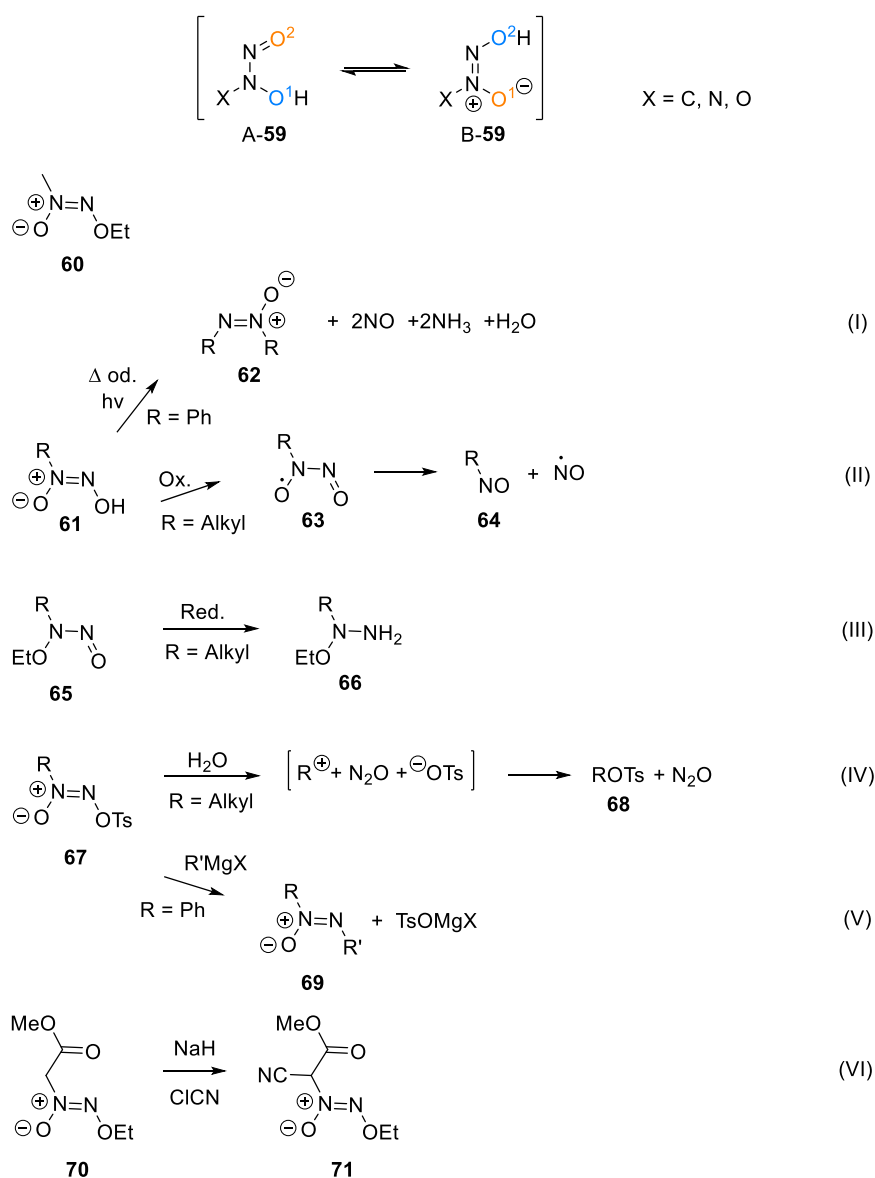


Abbildung 13: Tautomere und literaturbekannte Reaktionen von Diazeniumdiolaten nach HRABIE und KEEFER.

Es sind nur wenige Beispiele von *O*-Diazeniumdiolat-Verbindungen in der Literatur bekannt (siehe „Angeli-Salz“ Lit.^[49]), *N*-Diazeniumdiolate (auch NONOate) sind als sehr gut NO-freisetzende Verbindungen gut untersucht und stellen ein eigenes Forschungsgebiet dar^[50]. Im Folgenden soll auf die Gruppe der *C*-Diazeniumdiolat-Verbindungen eingegangen werden.

Als monobasische Säuren zeigen *C*-Diazeniumdiolate pK_a -Werte zwischen 3.5-4.4 ($X = \text{Ar}$) und 5.1-6.4 ($X = \text{Aliph}$). Verbindungen mit der freien Säurefunktion (*O*-unsubstituiert) sind relativ instabil, aber an wenigen Beispielen gelang eine Röntgenkristallstrukturaufklärung. Es zeigte sich, dass die funktionelle Gruppe planar ist und beide N-O-Bindungen fast die gleiche Länge haben. **B-59** stellt das stabilere Tautomer dar. O^2 -substituierte Verbindungen (**B-59**) zeigen, dass beide Sauerstoffe auf der gleichen Seite der N=N-Bindung vorliegen (*Z*-Konfiguration). Dagegen liegen die O^1 -substituierten Derivate (**A-59**) aufgrund der gehinderten Rotation bei niedrigen Temperaturen als Gemische von *E*- und *Z*-Konformeren vor.

Literaturbekannt ist die Hydrolyselabilität der funktionellen Gruppe. Sowohl O^1 -Alkyl-Derivate als auch O^2 -Derivate können schnell zerfallen.^[48] Eine Ausnahme davon ist Verbindung **60**, die sowohl in 0.5M KOH-Lösung bei 70 °C als auch in 40%iger H_2SO_4 bei 25 °C keine Zersetzung zeigte.^[51] Sowohl O^1 - als auch O^2 -Acyl-Derivate sind äußerst instabil, selbst bei niedrigen Temperaturen. Auch die freie funktionelle Gruppe zeigt thermische oder photochemische Freisetzung von NO (Abbildung 13, Reaktion I). Selbige spalten unter Einwirkung von Oxidationsmitteln NO ab unter Bildung von Nitroso-Verbindung **64** (II), während O^2 -alkylierte Verbindungen weitestgehend oxidativ stabil sind. Auch konnte an O^1 -substituierten Derivaten mit Hydridquellen wie $LiAlH_4$ eine Reduktion zu Verbindung **66** durchgeführt werden (III).

O^2 -Tosyl Diazeniumdiolate sind hingegen relativ stabil. In Natriummethanolat-Lösung wird durch Austausch der Tosyl-Gruppe, die Alkyl-Spezies hergestellt, während unter neutraleren Bedingungen eine N_2O -Freisetzung unter Bildung von **68** stattfindet (IV). Interessant ist, dass mit Nucleophilen selektive Reaktionen eingegangen werden, wie die Umsetzung mit Grignardreagenzien zu **69** zeigt (V). Neben den Sauerstoffen der funktionellen Gruppe, zeigen auch die α -Protonen der C-Kette acide Eigenschaften und können nach (VI) unter Einwirkung von Base alkyliert werden.

2.2.2 Naturstoffe mit N_2O_2 -Motiv

Verbindungen mit Diazeniumdiolat-Motiv sind bislang eher ungewöhnlich und wurden nicht oft aus natürlichen Quellen isoliert. Allen gemein ist, dass es sich bei den natürlich vorkommenden Strukturen

um C-verknüpfte Diazeniumdiolate handelt. Dabei ist nicht wie bei den O- oder N-verknüpften Analoga vordergründig ihre Rolle als NO-Donor interessant, sondern ihre Eigenschaft als Metal-Chelatoren.

Die Bindungseigenschaften beispielsweise von Alanosine (**72**) mit Cu(II) sind mit EDTA vergleichbar^[52] und Verbindung **72** ist der wohl wichtigste und am besten untersuchte Vertreter dieser Naturstoffgruppe. Es wurde 1966 als Fermentationsprodukt aus *Streptomyces alanosinicus* isoliert und zeigt sowohl antitumorale als auch antibiotische Eigenschaften.^[53] Synthesen sind sowohl racemisch als auch enantiomerenrein beschrieben.^[54a,55,54b,56] Die Struktur wurde in einigen klinischen Studien (Phase I-II) bei verschiedenen Krebsarten getestet und ist auch unter dem Namen SDX-102 bekannt.^[57] Die um eine CH₂-Einheit längere Verbindung **73**, Homo-Alanosine wurde aus *Streptomyces galilaeus* isoliert und zeigt hauptsächlich herbizide Eigenschaften gegen Spitzklette und Floh-Knöterich.^[58] Verbindung **74**, Nitrosofungin, wurde 1983 aus einer Kultur zweier Organismen, dem Bakterium *Alcaligenes* (UC 9152) und *Streptomyces plicatus* (UC 8272) isoliert.^[59] **74** zeigt gegenüber mehreren Pilzen Inhibition bei gleichzeitiger geringer Toxizität für kleinere Labortiere.^[59] Eine Synthese der Verbindung ist ebenfalls bekannt, nicht jedoch die Konfiguration des Stereozentrums.^[60] Eine weitere N₂O₂-tragende Verbindung stellt das Valdiazon (**75**) dar. **75** ist ein Zell-Zell-Signal-Molekül, welches von JENUL *et al.* beschrieben wurde und aus dem Bakterium *Burkholderia cenocepacia* isoliert wurde.^[61]

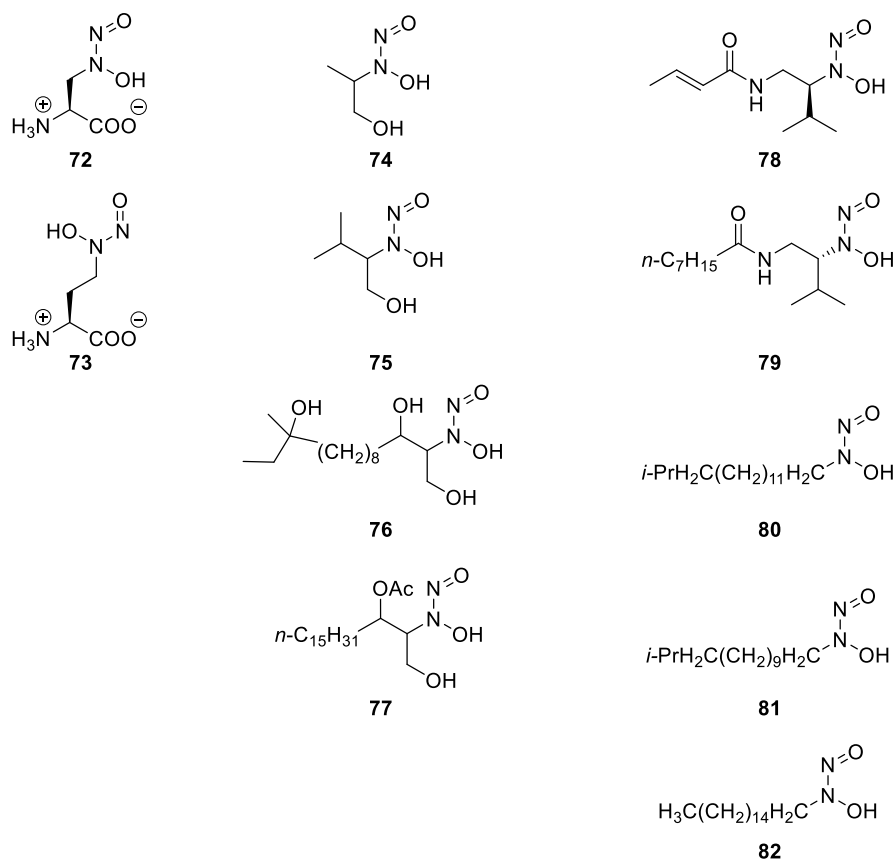


Abbildung 14: Naturstoffe mit N₂O₂-Motiv.

Nitrosostromelin (**76**) wurde aus einer *Streptomyces*-Kultur isoliert^[48] und inhibiert das Protein Stromelysin, welches aus der Gruppe der Matrix-Metalloproteinasen stammt.^[62]

Die Nitrosoxazine A-C (**80-82**) inhibieren die Aktivität der 5-Lipoxygenase und sind aus *Streptomyces* AA4091 isoliert worden^[63]. Erst durch die Kombination der chelatisierenden *N*-Nitrosohydroxyamino-Funktion mit den spezifischen Alkylketten der Nitrosoxazine, war eine Lipoxigenase-Inhibition bei Strukturuntersuchungen nachweisbar.^[63] Dopastin (**78**) ist ein Inhibitor der Kupfer-abhängigen Dopamine β -Hydroxylase und wurde aus einer Kulturbrühe eines Pilzes isoliert, die den eigentlichen Produzenten, ein *Pseudomonas*-Bakterium enthielt.^[64] Poecillanosin (**77**) ist aus dem marinen Schwamm *Poecillastra spec. aff. tenuilaminaris* isoliert worden, inhibiert Lipid Peroxidation und zeigt Cytotoxizität gegen P388 Maus-Leukämie-Stammzellen ($IC_{50} = 1.5 \mu\text{g/mL}$).^[65]

Fragin (**79**) wurde bereits 1967 aus *Pseudomonas fragi* isoliert.^[66] Kurz darauf wurde die Struktur beschrieben und eine racemische Synthese des Pflanzenwachstums-Inhibitors entwickelt.^[67] Jahre später wurde der Naturstoff auch in *Burkholderia cepacia* isoliert, enantiomerenrein synthetisiert und auch die antifungale Aktivität untersucht.^[68] Diese ergibt sich durch die chelatisierende Eigenschaft von **79**, wobei beispielsweise Cu-Fragin-Komplexe keine antifungale Wirkung zeigen.^[68] Ein möglicher Biosyntheseweg wird von JENUL *et al.* aufgrund von Gen-Analysen, Fütterungs-Experimenten und Knock-out-Experimenten wie folgt vorgeschlagen:^[62] An der Biosynthese von Fragin (**79**) und Valdiazen (**75**) sind die Gene HamA-G (human antifungal metabolite) beteiligt, wobei HamA und HamB wichtig sind für die Herstellung des Vorläufers Valin (**83**). Dieses wird durch HamD an die NRPS gebunden und der Thioester **84** erzeugt. Das freie Amin wird durch HamC oxidiert und die Diazoniumdiolat-Funktion **86** erzeugt. Ausgehend von **86** sind zwei Wege möglich. Der erste läuft über HamD, wodurch die Verbindung von der NRPS über ein Aldehyd-Intermediat abgespalten wird und direkt zu Valdiazen (**75**) reduziert wird. Der zweite Weg über HamG würde das freie Amin direkt über einen reduktiven Transaminase-Weg erzeugen. Der Naturstoff Fragin (**79**) wird durch Kondensation mit der Fettsäurekette innerhalb der Kondensationsdomäne HamF erhalten.

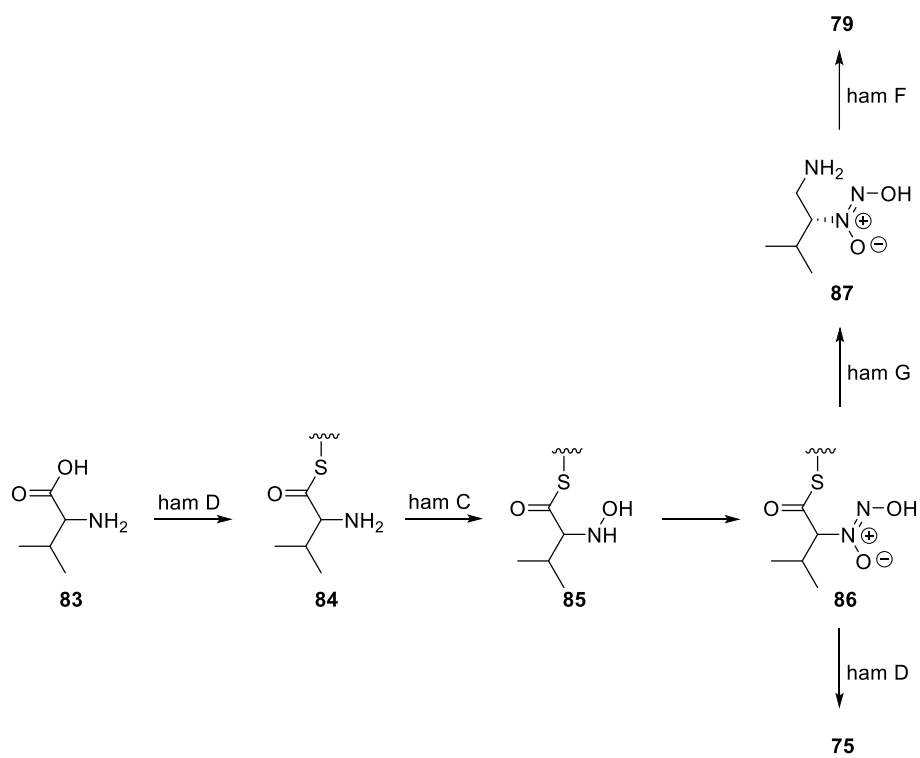


Abbildung 15: Vorschlag zur Biosynthese von Fragin (**79**) und Valdiazen (**75**) nach JENUL et al.^[61].

2.2.3 JBIR-141/142

Die Naturstoffe JBIR-141/142 (**5/6**) wurden von KAWAHARA *et al.* im Jahr 2015 publiziert^[69] und wurden bis dato nicht synthetisiert. Isoliert wurden beide Verbindungen, die sich lediglich in Position 3 (R = H, OH) unterscheiden, aus einer Bodenprobe mit dem Streptomyces-Stamm sp. 4587H4S.

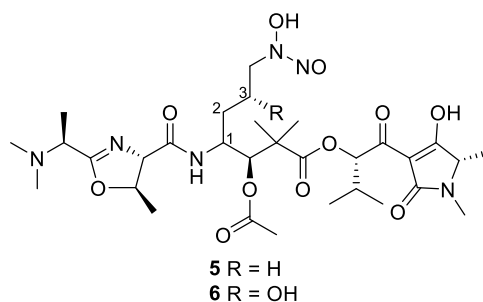


Abbildung 16: Struktur der Naturstoffe JBIR-141/142 **5/6**.

Ziel des Screenings war die Identifikation neuer Inhibitoren für FoxO3a-Transkriptionsfaktoren. Die Forkhead box O (FoxO)-Familie wurde als wichtiger Transkriptionsregulator essentieller Proteine identifiziert, die mit verschiedenen Zellfunktionen in Verbindung stehen.^[70,71] Neben FoxO1, FoxO4 und FoxO6 nimmt FoxO3a eine zentrale Rolle in der Regulation der Zellproliferation, Apoptose, Metabolismus, im Stressmanagement und der Lebensdauer ein und wirkt als Tumorsuppressor. Veränderungen von FoxO3a stehen in direkter Verbindung mit der Entwicklung von Krebszellen, Fibrose und anderen Krankheiten. Auch altersbedingte Krankheiten, die durch eine Deregulation von FoxO3a ausgelöst werden, könnten durch ideale Optimierung der FoxO3a-Aktivität verbessert werden.

Inhibition von FoxO3a ist bei der Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie ein besonders interessanter Ansatzpunkt, da hier das Überleben und die Selbsterneuerung von hematopoetischen Stammzellen und Leukämie-Stammzellen durch Hochregulation von FoxO3a gesteuert wird.^[69] Die bisherige Behandlung mit Imatinib ist aufgrund von quieszenten Zellen und undifferenzierten Stammzellen problematisch. In ersten Maustests konnten bei Gabe von Imatinib und gleichzeitiger FoxO3a-Entfernung die Leukämie-initiierenden Zellen (LICs) reduziert werden. Ein Abbau von FoxO3a könnte eine Alterung der LICs und damit den Zelltod bewirken und dadurch ein geeignetes Target in der Krebstherapie darstellen.

3. Spezieller Teil

3.1 Caldoramid

3.1.1 Synthesestrategie

Viele Strukturverwandte des Caldoramids (**4**) wurden in der Literatur hinlänglich synthetisch beschrieben. Hauptsächlich findet man zwei Synthesestrategien für diese Verbindungsklasse: Zum einen der vollständige Aufbau der Acylseitenkette, gefolgt von *N*-Acylierung, zum anderen die Synthese von Fragmenten und anschließende schrittweise Verknüpfung. Zwei Synthesen für Dolastatin 15 (**55**) seien hier exemplarisch kurz skizziert, die auch für andere Vertreter ähnlich in der Literatur beschrieben wurden.

Entsprechend eines retrosynthetischen Schnittes an der Ester-Bindung des Depsipeptids erfolgte die Synthese von PATINO *et al.*^[72] durch Verknüpfung von Seitenkettenbaustein **92** und Hiva-Dpy-Baustein **90** (Abbildung 17).

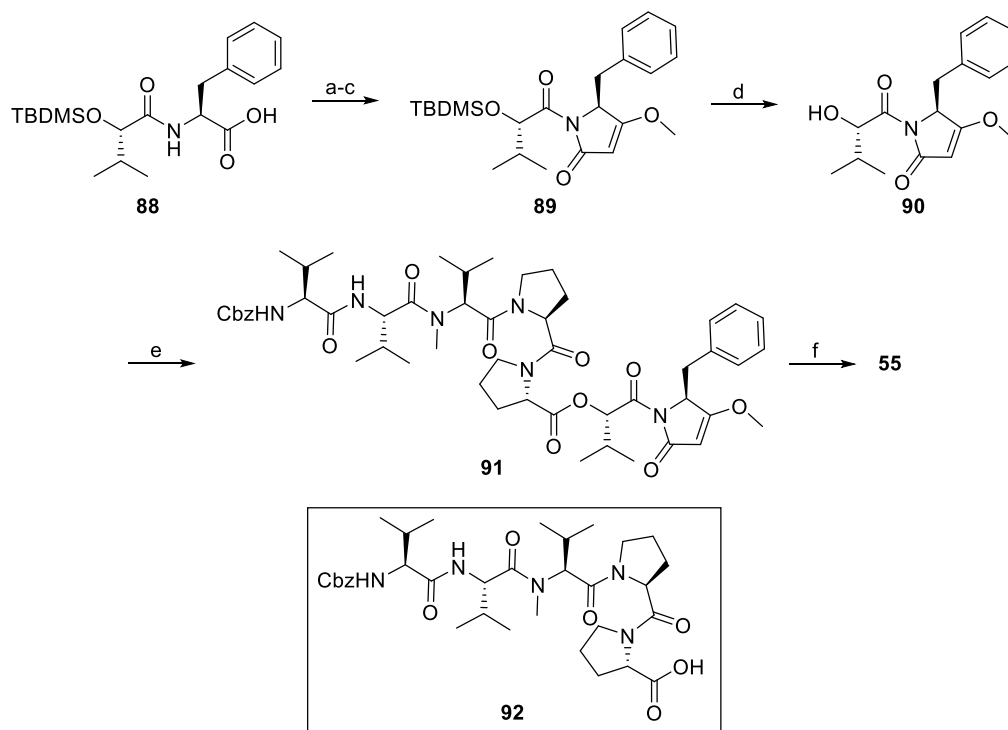


Abbildung 17: Synthese von Dolastatin 15 (**55**) nach PATINO *et al.*; Reagenzien und Bedingungen: a) Meldrumsäure, DMAP, IPCC, CH₂Cl₂, -10 °C, b) CH₃CN, 30 Min, 86% über zwei Stufen, c) Ph₃P, CH₃OH, DEAD, THF, rt, 16h, 60%, d) TFA, RT, 5 Min, 86%, e) **92**, Et₃N, DMAP, IPCC, CH₂Cl₂, 5 Min 0 °C, dann 2h RT, 76%, f) H₂, 10% Pd/C, 37% HCHO_(aq), CH₃OH, RT, 48h, 80%.

90 wurde am Dipeptid **88** mittels Meldrumsäuremethode und anschließender Alkylierung zum Tetramat **89** aufgebaut. Nach Entschützung wurde die Seitenkette **92** mittels Isopropenyl chlorocarbonat (IPCC)/ Dimethylaminopyridin (DMAP)-Aktivierung zu Verbindung **91** verknüpft. Als finaler Schritt wurde aus Cbz-geschütztem Valin die Dolavalin-Einheit (Dov) durch selektive Methylierung des C-Terminus erzeugt.^[72]

Interessant war der Vergleich mit einer späteren Synthese durch PETTIT *et al.*^[73], die zum Ziel hatte Dolastatin 15 (**55**) in größeren Mengen synthetisch zugänglich zu machen (Abbildung 18). Während die Synthese des Bausteins **90** nahezu identisch durchgeführt wurde, erfolgte anschließend eine Kupplung von Boc-(S)-Pro-OH sowie Verknüpfung mit dem Tripeptid **95**, welche racemisierungsfrei abließ. Entschützung und Kondensation mit der Dov-Einheit führten zu **55**. Durch die sequentielle Verknüpfung konnte nach PETTIT *et al.* insgesamt eine höhere Ausbeute erhalten werden.

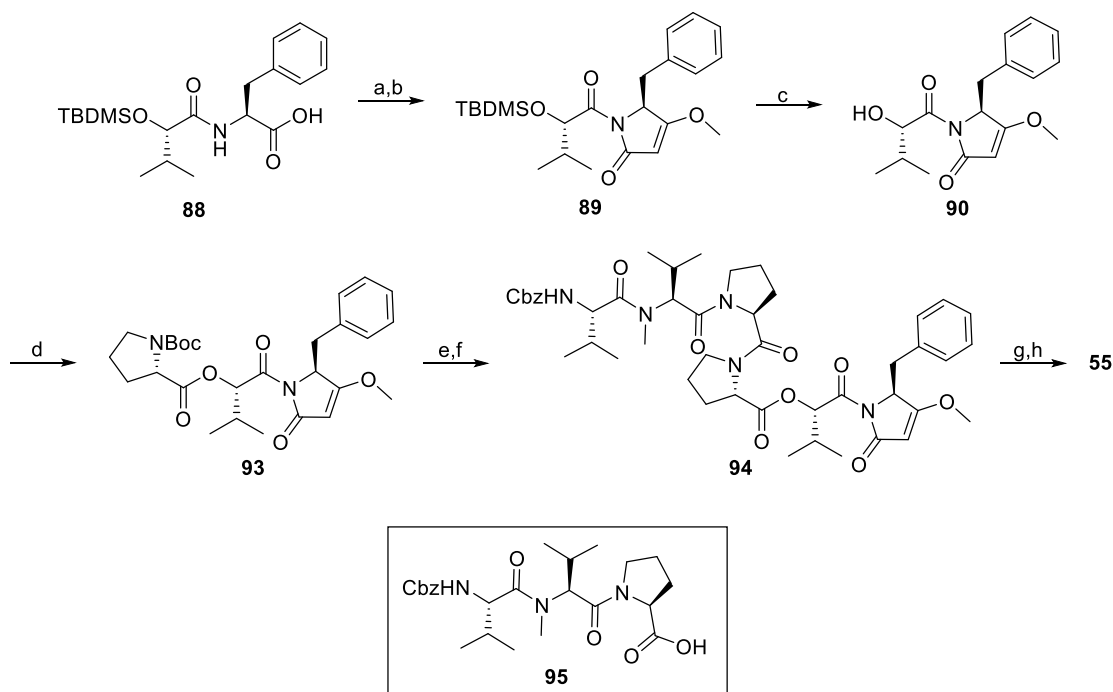


Abbildung 18: Synthese von Dolastatin 15 nach PETTIT *et al.*; Reagenzien und Bedingungen: a) Meldrumsäure, 4-DMAP, IPCC, CH₂Cl₂; Toluol, rf, b) K₂CO₃, (CH₃O)₂SO₂, THF, 68%, über zwei Stufen, c) TFA, quant., d) Boc-(S)-Pro-OH, Dicyclohexylcarbodiimid DCC, 4-Pyrrolidinopyridin, CH₂Cl₂, 92%, e) TFA, CH₂Cl₂, quant. f) **95**, DEPC, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 89%, g) H₂, 10% Pd/C, EtOAc/CH₃OH, 96%, h) (S)-Dov-OH, DEPC, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 97%.

Im Gegensatz dazu war ein sukzessiver Aufbau dieser Naturstoffklasse ausgehend vom Dpy-*N*-Terminus in Lösung in der Literatur selten und aufgrund der stark *N*-methylierten Sequenz von Caldoramid anspruchsvoll. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein entsprechendes Protokoll erarbeitet werden.

3.1.2 Durchführung

Die Synthese begann mit der Synthese der Dolapyrrolidon-Einheit **98**. Dazu wurde L-Phenylalanin **96** zunächst Methyl-verestert, das entstehende Hydrochlorid freigesetzt und anschließend nach SCHOBERT^[74] mit Ketenylidetriphenylphosphoran umgesetzt (Abbildung 19). Der Baustein **98** konnte mittels Kristallisation als farbloser Feststoff in 59% Ausbeute erhalten werden.

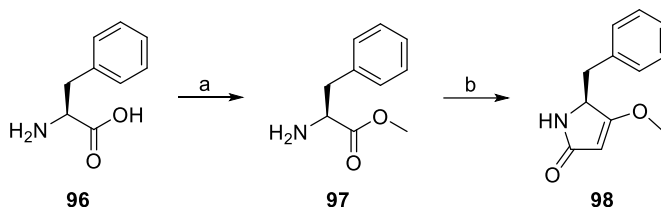


Abbildung 19: Synthese der Dolapyrrolidon-Einheit **98**, Reagenzien und Bedingungen: a) i) SOCl_2 , CH_3OH , ii) NaHCO_3 (aq), b) Ph_3PCCO , Toluol, rf, 59%, über zwei Stufen.

Als nächstes wurde ausgehend von käuflich erhältlichem Fmoc-N-Methyl-Isoleucin versucht an die Dolapyrrolidon-Einheit **98** zu koppeln. Hier wurde bereits von HOSSEINI *et al.* beschrieben, dass Fmoc-geschützte nicht-methylierte Aminosäure-Pentafluorphenylester in bis zu 91% Ausbeute unter Verwendung von *n*-BuLi als Base an Tetramate gekoppelt worden sind.^[75]

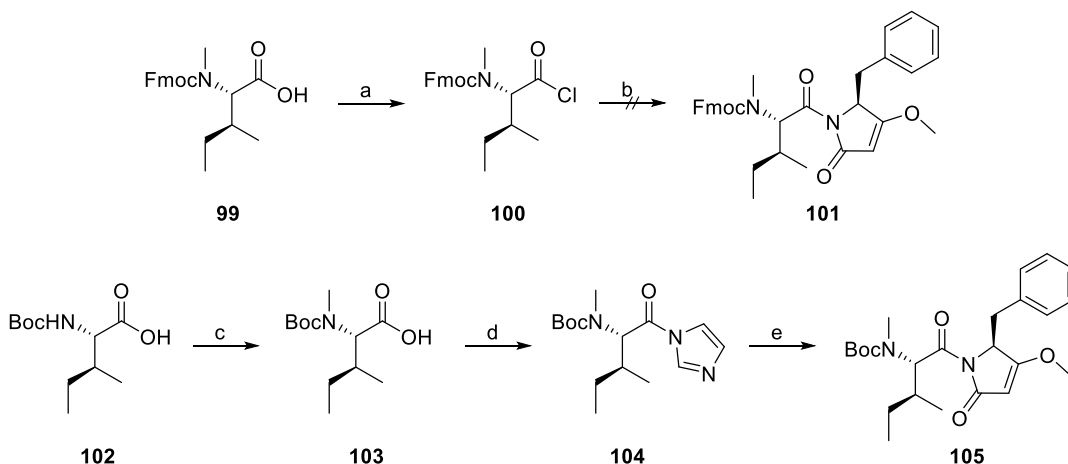


Abbildung 20: Kupplung an Dpy und Schutzgruppensuche, Reagenzien und Bedingungen: a) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , quant. b) *n*-BuLi, THF, -78°C , c) CH_3I , NaH, THF, 90%, d) Im_2CO , THF, 0°C , 78%, e) i) **98**, LiHMDS, THF, -40°C , ii) **104**, 55%.

Verbindung **101** wurde bei der Kupplungsreaktion nicht erhalten. Hauptsächlich konnte die abgespaltene Fmoc-Schutzgruppe neben weiteren Zersetzungsprodukten nachgewiesen werden. Ein Kupplungsprodukt konnte nicht erhalten werden. Daher wurde ein Wechsel der Aktivierungsstrategie der Aminosäure vom Säurechlorid zum Acyl-Imidazol **104** vorgenommen. Letzteres zeichnete sich durch eine hinreichende Aktivierung für nachfolgende Kupplungsreaktionen und gleichzeitige Stabilität bei wässriger Aufarbeitung aus, was eine möglichst saubere Umsetzung mit dem deprotonierten Tetramat ermöglichen sollte. Ausgehend von Boc-Isoleucin (**102**) wurde Verbindung **103** unter Verwendung von

CH_3I und NaH in 90%iger Ausbeute *N*-methyliert. **103** wurde mit Staabs-Reagenz, Carbonyldiimidazol, zum Acyl-Imidazol **104** in 78% Ausbeute umgesetzt. Anschließend erfolgte die Kupplung an das Tetramat **98**, welches mit LiHMDS in THF bei -40°C deprotoniert und dann mit dem Acyl-Imidazol **104** versetzt wurde.

Die Entschützung der Boc-Schutzgruppe fand unter Standardbedingungen mit TFA statt und lieferte Baustein **106** in 94%iger Ausbeute (Abbildung 21). Eine Kupplung an den methylierten *N*-Terminus machte aufgrund der sterischen Hinderung eine starke Aktivierung des zu verknüpfenden Bausteins erforderlich (siehe z.B. Lit^[76]). Dem gegenüber stand, dass bei der Aktivierung des zu kuppelnden *N*-methylierten Valin-Bausteins in *N*-Carbamat-geschützter Form **107** Nebenreaktionen wie Oxazolonium-**108** oder *N*-Carboxyanhydrid-Bildung **109** auftreten konnten.^[77]

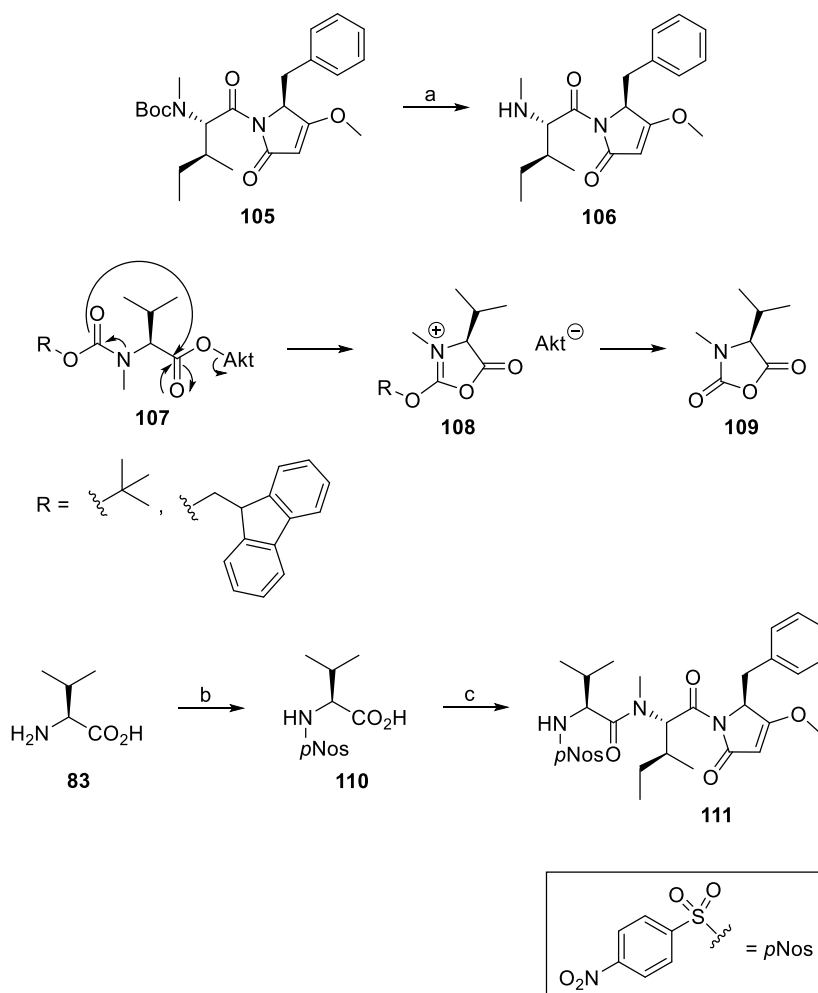


Abbildung 21: Synthese des Tripeptids **111** und Bildung von Oxazolonium **108** und *N*-Carboxyanhydrid **109** bei der Aktivierung Carbamat-geschützter, *N*-methylierter Aminosäuren; Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , 94%, b) *p*Nos-Cl, 1 M NaOH, 0°C , 71%, c) i) **110**, 1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamin, CH_2Cl_2 , ii) **106**, NaHCO_3 , 78%.

Sowohl in Boc- als auch in Fmoc-geschützter Form konnte *N*-Methylvalin in verschiedenen Ansätzen unter Verwendung diverser Kupplungsreagenzien wie EDCI, HATU, BEP^[78], PyBROP^[76] und COMU^[79] nicht an Verbindung **106** geknüpft werden. Der nucleophile Angriff fand deutlich langsamer statt als die Zersetzung der aktivierten Aminosäure, weshalb kein Kupplungsprodukt erhalten werden konnte. Auch eine Kupplung von **106** mit dem intermediär gebildeten Leuch-Anhydrid **109** konnte nicht festgestellt werden. Lediglich die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe vom *N*-Methylvalin konnte nachgewiesen werden. Um das intermediär gebildete *N*-Carboxyanhydrid direkt als aktivierte Aminosäure wie in einer Bailey-Peptidsynthese^[80] einzusetzen und eine definierte Kupplungsreaktionen durchzuführen, müssten aufgrund der hohen Aktivität der *N*-Carboxyanhydride unerwünschte Polymerisationsreaktionen durch niedrige Reaktionstemperaturen und Vermeidung hoher Konzentrationen an NCA vermieden werden, was bei den durchgeführten Versuchen nicht erreicht werden konnte.

Um Nebenreaktionen zu unterdrücken, wurde eine Schutzgruppenänderung zu Nosyl-geschütztem Valin (**110**) durchgeführt. Nos-Aminosäuren wurden von LEGGIO *et al.*^[81,82] beschrieben, wobei diese die Aminosäuren unter Verwendung von Diazomethan methylierten und zum Peptid verknüpften. In dieser Arbeit wurde Nosyl-geschütztes Valin mittels 1-Chloro-(*N,N*-2-trimethyl)-1-propenylamin *in situ* zum Säurechlorid umgesetzt^[83] und dieses mit Verbindung **106** in 78% Ausbeute gekuppelt. Anschließend erfolgte eine selektive Methylierung von **108** am Nosyl-aktivierten Amin durch Verwendung von CH₃I in einer sehr guten Ausbeute von 99% (Abbildung 22). Eine Abspaltung der Nosyl-Gruppe erfolgte mittels 5-*Tert*-butyl-2-methyl-thiophenol (**116**) und K₂CO₃ in DMF zu **113**. Durch Vermeidung von Thiophenol oder Mercaptoessigsäure wurde die Geruchsentwicklung und Toxizität deutlich reduziert und die Durchführung erleichtert. Der nächste Aminosäurebaustein wurde ebenfalls über Aktivierung mit 1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamin gekuppelt (85% über zwei Stufen). Verbindung **114** wurde entschützt und im finalen Schritt mit Dimethyl-L-Valin in einer HATU-Kupplung zu Verbindung **4** umgesetzt.

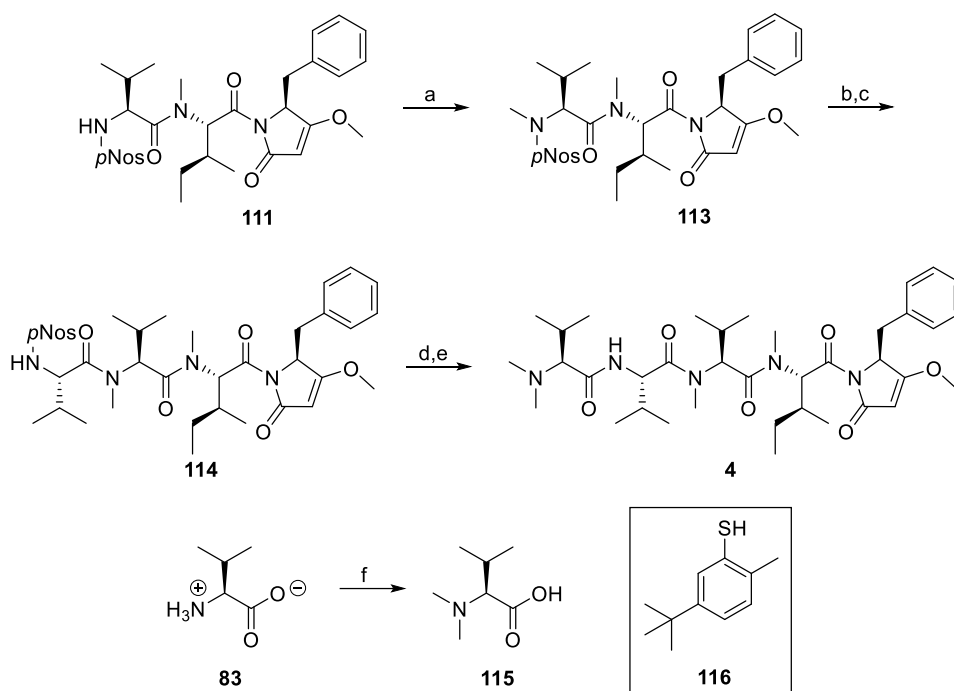


Abbildung 22: Reagenzien und Bedingungen: a) CH_3I , K_2CO_3 , DMF, 99%, b) **116**, K_2CO_3 , DMF, c) i) **110**, 1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamin, CH_2Cl_2 , ii) NaHCO_3 , 85% über zwei Stufen, d) **116**, K_2CO_3 , DMF, e) *N,N*-Dimethyl-L-valin, HATU, DIPEA, 64% über zwei Stufen, f) $\text{CH}_2\text{O}_{(\text{aq})}$, H_2O , 10% Pd/C, 99%.

Die Synthese des letzten Bausteins, Dolavalin (**115**), erfolgte via Alkylierung von Valin (**83**) und war in der Literatur mit verschiedenen Vorschriften beschrieben. Die ersten Ansätze wurden nach Xu *et al.*^[84] mit Methanol als Alkylierungsreagenz und sowohl mit 5% Pd/C als auch mit 10% Pd/C unter einer H_2 -Atmosphäre durchgeführt. Es wurde jeweils ein nicht auftrennbares Produktgemisch erhalten und die Ansätze wurden verworfen. Eine andere Vorschrift nach TAJBAKHS *et al.*^[85] verwendete Paraformaldehyd und NaBH_4 in 2,2,2-Trifluoroethanol in einer reduktiven Alkylierung. Auch hier konnte keine zufriedenstellende Aufreinigung durch Kristallisation erzielt werden. Ein gutes Ergebnis lieferte dagegen ein Ansatz mit Formalin-Lösung und 10% Pd/C unter H_2 -Atmosphäre in H_2O , welcher mehrfach in der Literatur^[86,87] beschrieben wurde, wobei **115** als weißer Feststoff erhalten wurde.

Die gewünschte Struktur **4** konnte somit in 12 Stufen (längste lineare Sequenz) in einer Ausbeute von 16% erhalten werden und wurde anschließend via NMR (siehe Tabelle 1) für einen Vergleich mit den Literaturdaten des natürlichen Isolates analysiert^[46]. Während die 2D-Spektren (HSQC und HMBC) in guter Übereinstimmung mit der Literatur und der Struktur waren, zeigten ^1H - und ^{13}C -Signale eine Verschiebung zu höheren ppm. Möglicherweise könnten diese leichten Abweichungen durch Messungen bei unterschiedlichen Konzentrationen hervorgerufen worden sein. Auch wurde in der Literatur keine Konzentration angegeben. Selbst leichte Abweichungen in den Kopplungskonstanten könnten nach MITRA *et al.* konzentrationsabhängig entstehen.^[88]

Tabelle 1: Vergleich der NMR-Signale des natürlichen Isolates nach GUNASEKERA et al.^[41] und von synthetisierter Verbindung 4.

Position	¹³ C NMR (δ in ppm)		¹ H NMR (δ in ppm)	
	Natürliches Isolat (150 MHz, CDCl ₃)	Verbindung 4 (125 MHz, CDCl ₃)	Natürliches Isolat (600 MHz, CDCl ₃)	Verbindung 4 (500 MHz, CDCl ₃)
1	169.1	169.22	--	--
2	94.8	94.94	4.80, s	4.83, s
3	178.1	178.19	--	--
4	59.7	59.84	4.83, dd (4.8, 3.4)	4.86 dd (5.2, 3.4)
6	35.6	35.65	3.30, dd (13.7, 4.8) 3.08, dd (13.7, 3.4)	3.33, dd (14.0, 5.2) 3.11, dd (14.0, 3.4)
7	134.7	134.8	--	--
8/12	129.6	129.67	7.00, dd (7.5, 1.3)	7.00-7.04, m
9/11	128.3	128.38	7.20, m	7.18-7.25, m
10	127.0	127.17	7.14, m	
13	58.4	58.51	3.72, s	3.75, s
14	172.2	172.29	--	--
15	58.7	58.73	6.45, d (10.9)	6.48, d (10.7)
16	34.3	34.39	2.09, m	2.11, m (ovl)
17	25.1	25.23	1.26, m 1.10, m	1.26-1.30, m (ovl) 1.13, ddq (13.9, 8.7, 7.3)
18	10.6	10.67	0.84, t (7.5)	0.86, t (7.3)
19	14.5	14.62	0.89, d (6.8)	0.91, d (6.7)
21	31.8	31.91	3.21, s	3.24, s
22	171.2	171.32	--	--
23	58.3	58.41	5.27, d (10.3)	5.30, d (11.0)
24	27.2	27.25	2.38, m	2.41, dspt (11.0, 6.7)
25	19.6	19.66	0.89, d (6.9)	0.91, d (6.7)
26	18.3	18.37	0.75, d (6.9)	0.78, d (6.7)
28	30.5	30.66	3.10, s	3.13, s
29	172.8	172.86	--	--
30	53.6	53.77	4.81, dd (8.9, 3.4)	4.84, dd (8.9, 5.9)
31	31.0	31.04	1.96, m	1.99, sptd (6.7, 5.9)

32	17.8	17.93	0.93, d (6.9)	0.97, d (6.7)
33	19.9	20.00	0.98, d (6.9)	1.01, d (6.7)
NH-34	--	--	6.92, d (8.9)	6.99, d (8.9)
35	171.8	171.89	--	--
36	76.6	76.61	2.44, d (6.2)	2.49, d (6.1)

Der relativ kleine Literatur-Drehwert von $[\alpha]^{25}_D +11.1$ ($c = 0.36$, CH_3OH) und der gemessene Drehwert der synthetisch hergestellten Verbindung **4** $[\alpha]^{20}_D -13.2$ ($c = 0.50$, CH_3OH) wichen voneinander ab. Daher wurde eine kleine Menge der Verbindung mittels HPLC analysiert und nochmals präparativ aufgereinigt, was ebenfalls zu keiner Änderung im Drehwert führte.

Ähnliche Problemstellungen waren in der Literatur häufig beschrieben. So wurde beispielsweise Dolastatin 15 bei der Isolation mit einem Drehwert von $[\alpha]^{26} -26$ ($c = 0.01$, CH_3OH) von PETTIT *et al.*^[89] beschrieben. Die Erstsynthese erfolgte ebenfalls im Arbeitskreis PETTIT und lieferte einen Drehwert von $[\alpha]_D -48.2$ ($c = 0.11$, CH_3OH)^[90]. Abweichend dazu der Drehwert von PATINO *et al.* (Synthese siehe Abschnitt 3.1.1) $[\alpha]^{20}_D -87$ ($c = 0.4$, CH_3OH), welche ebenfalls kleinere Abweichungen der NMR-Verschiebungen berichteten. Eine dritte Synthese (Abschnitt 3.1.1), wieder aus dem Arbeitskreis von PETTIT, berichtete einen Drehwert von $[\alpha]^{24}_D -77$ ($c = 0.2$, CH_3OH)^[73]. Die Konfiguration der Stereozentren erfolgte durch direkten Vergleich von synthetischem **4** mit dem Isolat via Dünnschichtchromatographie, ^1H - und ^{13}C -NMR. Eine eindeutige Identifikation von Struktur **4** mit dem natürlichen Isolat sollte durch direkten Vergleich z.B. mittels NMR, CD/ORD oder HPLC^[91] getroffen werden, was aufgrund des Fehlens einer Probe des natürlichen Isolates nicht möglich war.

Desweiteren wurde Verbindung **4** auf ihre biologische Aktivität an verschiedenen Krebszellen untersucht. Die MTT-Assays an den menschlichen Dickdarmkarzinomzelllinien HT-29 und HCT-116^{wt} zeigten IC_{50} -Werte von $77.5 \pm 1.3 \mu\text{M}$ und $43.8 \pm 3.7 \mu\text{M}$. An der Brustkrebszelllinie MCF-7 wurde ein IC_{50} -Wert von $33.9 \pm 1.3 \mu\text{M}$ ermittelt.^[92]

3.2 JBIR-141/142

3.2.1 Synthesestrategie

Die Naturstoffe JBIR-141 und JBIR-142 unterschieden sich lediglich in einem Stereozentrum und so sollte im Folgenden ein möglichst allgemeiner synthetischer Zugang für beide Naturstoffe erarbeitet werden. Die Zielstrukturen wiesen drei strukturelle Besonderheiten auf. Zum einen das Threonin-abgeleitete Oxazol-Motiv (Abbildung 23, rot), die Hydroxy-Nitroso-Amino-Gruppe (gelb) in der Aminosäureseitenkette sowie die 3-Acyltetramsäureeinheit (blau).

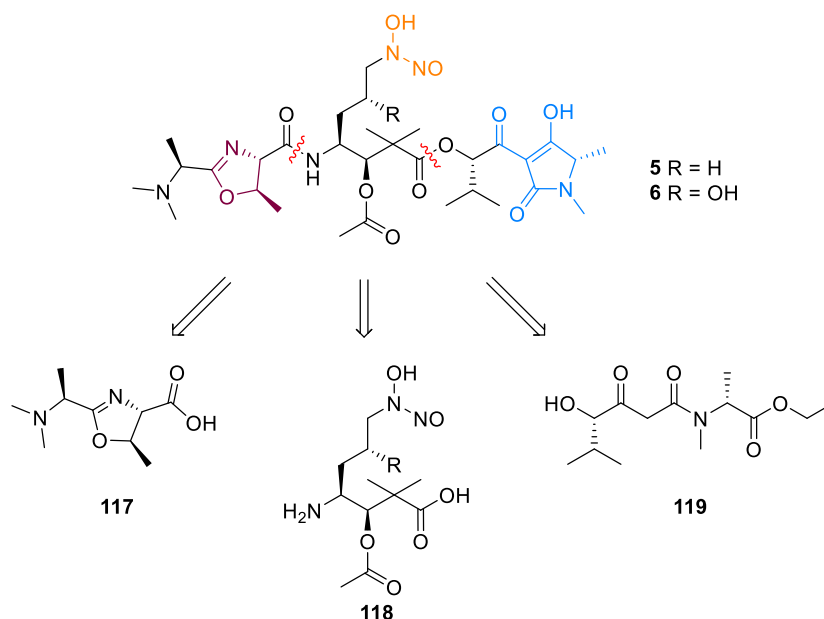


Abbildung 23: Retrosynthetische Zerlegung der Naturstoffe JBIR-141/142 (5/6).

Dabei galt für jede dieser Einheiten, dass ein Aufbau möglichst am Schluss einer Synthese stattfinden sollte. So waren in der Literatur viele Beispiele bekannt, welche die Oxazolin-Einheit aufgrund ihrer Säurelabilität am Ende der Synthese, vor Abnahme der letzten Schutzgruppen, einführten^[93,94]. Ebenfalls problematisch war die literaturbekannte^[95] Racemisierung am C-2 *exo* Methin neben der Oxazolin-Einheit, die nicht nur unter sauren Bedingungen, sondern nach längerer Zeit und bei erhöhten Temperaturen bereits im protischen Medium wie CH₃OH auftreten konnte (Abbildung 24). Eine direkte Abstraktion des α -Methin-Protons in **120** bei Zugabe von Base fand nachweislich nicht statt. Anstelle

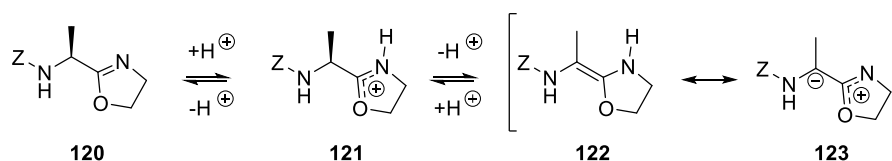


Abbildung 24: Mechanismus der Racemisierung am C-2 *exo* Methin nach YONETANI et al.

dessen kam es erst durch den Elektronenzug nach Protonierung des Oxazolin Stickstoffs zu einer Abspaltung des α -Protons.^[95]

Auch das 3-Acyltetramsäuremotiv wurde bevorzugt in den letzten Synthesestufen realisiert, da jeder nachfolgende Aufreinigungsschritt auf Grund seiner Chelatbildungsfähigkeit problematisch sein konnte. Überdies waren in der Literatur nur wenig totalsynthetische Beispiele der Hydroxy-Nitroso-Amino-Gruppe bekannt, sodass die Stabilität unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ungewiss war (siehe Abschnitt 2.2.1). Daher wurden diese Funktionalitäten auf drei Bausteine retrosynthetisch verteilt, die dann miteinander verknüpft werden sollten und möglichst wenig chemische Transformationen am Gesamtsystem erforderlich machten. Als Bausteine ergaben sich der „Westbaustein“, 2-((1-Dimethylamino)ethyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäure **117**, der „Mittelbaustein“

3-Acetoxy-4-amino-7-(hydroxy(nitroso)-amino)-2,2-dimethylheptansäure **118** und der „Ostbaustein“, Ethyl *N*-(4-hydroxy-5-methyl-3-oxohexanoyl)-*N*-methyl-alaninat **119**. Aus diesem wurde die Tetramsäureeinheit mittels Dieckmann-Cyclisierung aufgebaut (Abbildung 23).

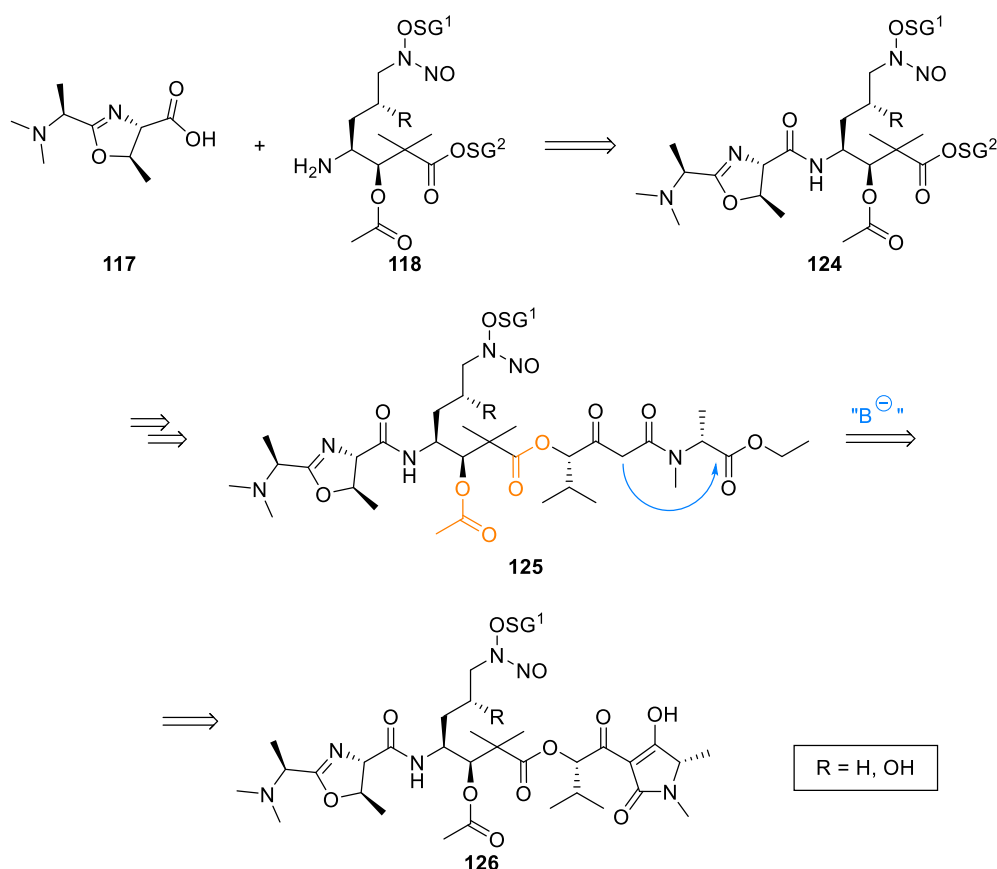


Abbildung 25: Geplante Verknüpfungsstrategie der Bausteine zur geschützten Zielverbindung **126**.

Zunächst war die Verknüpfung von West- und Mittelbaustein geplant, anschließend die C-terminale Entschützung und Kopplung mit β -Ketoamid **119**. Ein Tetramsäureringschluss nach Lacey-Dieckmann erfolgte baseninduziert und sollte sowohl mit dem Oxazolin, als auch mit der geschützten Hydroxy-Nitroso-Amino-Funktion kompatibel sein. Jedoch musste die Acetyl-Gruppe als auch die Esterfunktion (orange) dabei intakt bleiben, was vorab an einem Modell getestet werden sollte (siehe Kapitel 3.2.2). Ebenso sollte anhand eines vereinfachten Mittelbausteins zunächst sowohl der Aufbau der Hydroxy-Nitroso-Amino-Gruppe untersucht werden, sowie mögliche Schutzgruppen für N- und C-Terminus des Mittelbausteins gefunden werden (Abbildung 25).

3.2.2 Synthese des Oxazolin-Fragmentes **117**

Das Oxazolin-Fragment **117** bestand aus den Bausteinen Threonin und *N,N*-Dimethyl-L-Alanin. Das Threonin-abgeleitete Oxazolin lag im Naturstoff *trans*-konfiguriert vor und war somit auf L-Threonin (*2S,3R*) zurückzuführen. Biosynthetisch erfolgte die dehydrative Cyclisierung zum Oxazolin durch enzymatische Reaktion der Threonin-Seitenkette unter Retention mit der vorangehenden Carbonylfunktion des Peptidsubstrats während der Peptidelongation^[96] (Abbildung 26).

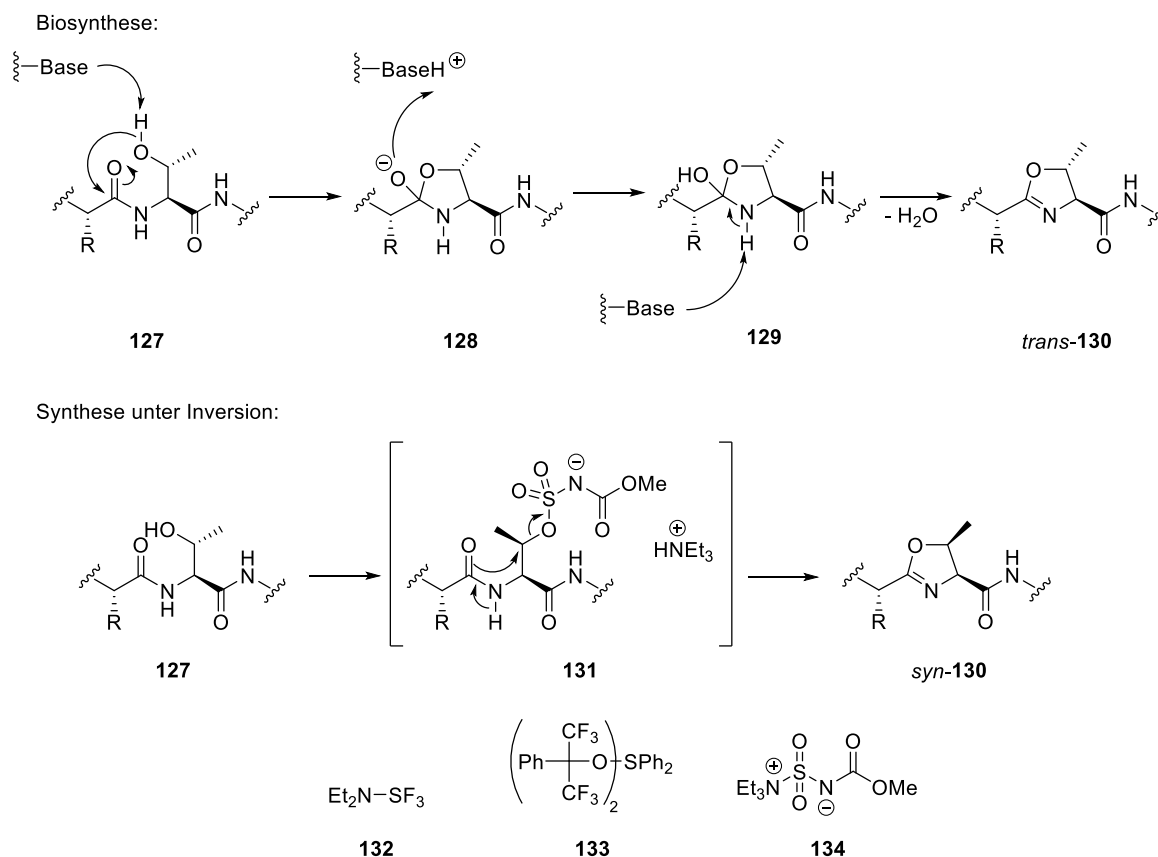


Abbildung 26: Mechanismus der Oxazolin-Biosynthese aus L-Threonin und Mechanismus der Oxazolin-Synthese aus L-Threonin mit Burgess-Reagenz unter Inversion an C-3; Strukturen der Reagenzien DAST **132**, Martins-Sulfuran **133** und Burgess-Reagenz **134**.

Im Vergleich dazu erfolgten die meisten synthetischen Oxazolin-Ringschluss-Methoden unter Aktivierung der Threonin-Seitenkette und anschließendem Angriff des Amids unter Austritt der Abgangsgruppe^[97]. Die $\text{S}_{\text{N}}2$ -typische Inversion des Stereozentrums machte dadurch den Einsatz des teuren L-*allo*-Threonins erforderlich, um das (*2S,3R*)-konfigurierte Oxazolin zu erhalten.

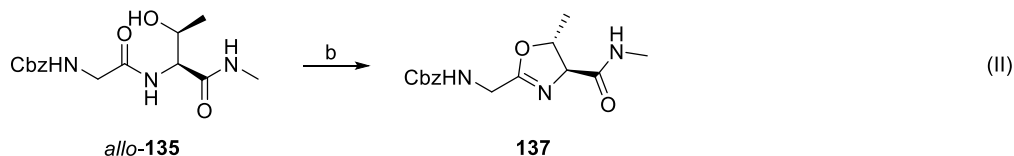
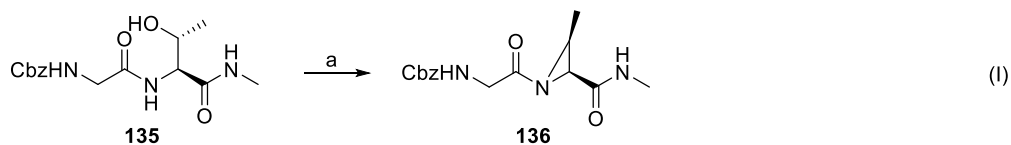
Hauptsächlich wurde beim Oxazolin-Ringschluss in der Literatur auf stöchiometrische Reagenzien zurückgegriffen. Einige Beispiele dafür waren nach VORBRUGGEN das Reagenz $\text{PPh}_3\text{-CCl}_4$ ^[98], oder

Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST **132**) / Bis(2-methoxyethyl)aminoschwefeltrifluorid (Deoxo-Fluor)^[99], Ph₂SO-Tf₂O^[100], Martins-Sulfuran (**133**)^[101], Burgess-Reagenz (**134**)^[102] und das Mitsunobu-Reagenz^[103]. Daneben waren Literaturstellen unter Verwendung katalytischer Dehydratisierungs-Reagenzien bekannt (z.B. (NH₄)₆Mo₇O₂₄*4H₂O/(NH₄)₂MoO₄^[104], 3-Nitrophenyl-borsäure^[105], *p*-Toluolsulfonsäure^[106]), wurden aber weniger genutzt.

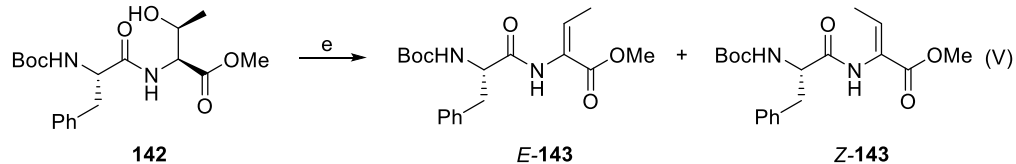
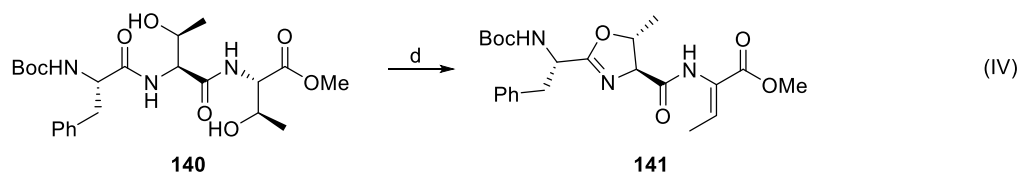
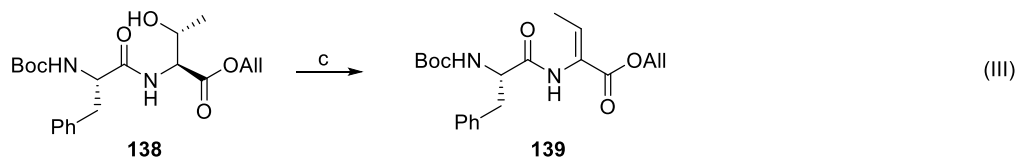
Problematisch an der dehydrativen Cyclisierung war die geringe Stereoselektivität. So konnten abhängig vom Substrat, mäßige Oxazolin-Ausbeuten erhalten werden und in Konkurrenz dazu Aziridin-Bildung oder Eliminierung zur α,β -Dehydroaminosäure auftreten. Generell fand die Oxazolin-Bildung bevorzugt statt, wenn anstelle einer NH-Carbamat-Gruppe eine nucleophilere Amid-Bindung vorhanden war.^[94] Unter Mitsunobu-Bedingungen war nach WIPF und MILLER^[103] bekannt, dass im Beispiel (I, Abbildung 27) ausgehend von L-Threonin das Aziridin gebildet wurde, während L-*allo*-Threonin in Beispiel (II) zum *trans*-Oxazolin reagierte. Mit Martins-Sulfuran berichteten YOKOKAWA und SHIOIRI^[101] die Eliminierung von L-Threonin zur Dehydroaminosäure (III), während L-*allo*-Threonin wiederum meist das *trans*-Oxazolin bildete (IV). Am Dipeptid Boc-Phe-L-*allo*-Thr-OMe hingegen konnten statt des Oxazolins, die *E*- und *Z*-Isomere des Eliminierungsproduktes isoliert werden, worauf leider nicht weiter eingegangen worden ist (V). Am identischen Dipeptid berichteten LAFARGUE *et al.* von selektiver Eliminierung zum *Z*-Dehydropeptid mittels DAST bei -78°C (VI).^[107] Ebenfalls nach Reaktion mit DAST wurde am Dipeptid Cbz-Phe-L-Thr-OMe von PHILLIPS *et al.* die Bildung des Oxazolins berichtet (VII).^[99]

Somit war der Reaktionsverlauf des jeweiligen Substrates mit den unterschiedlichen Dehydratisierungsreagenzien schwer anhand der Literatur abschätzbar.

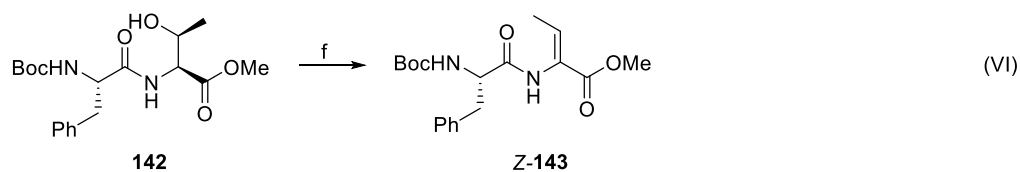
nach WIPF und MILLER



nach YOKOKAWA und SHIOIRI



nach LAFARGUE *et al.*



nach PHILLIPS *et al.*

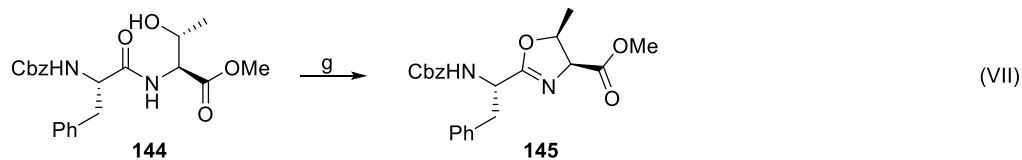


Abbildung 27: Synthese von Aziridin, Oxazolin und Dehydrobutyryn aus L-Threonin und L-allo-Threonin; Reagenzien und Bedingungen: a) PPh_3 , DIAD, CH_2Cl_2 , 0 °C, 56%, b) PPh_3 , DIAD, THF, 0 °C, 64%, c) Martins-Sulfuran, CH_2Cl_2 , RT, 86%, d) Martins-Sulfuran, CH_2Cl_2 , RT, 81%, e), Martins-Sulfuran, CH_2Cl_2 , RT, 35% E-**143** und 56% Z-**143**, f) DAST, CH_2Cl_2 , –78 °C, 48%, g) DAST, CH_2Cl_2 , –78 °C, 43%.

Zur Synthese des benötigten Bausteins für JBIR-141/142 wurde zunächst nach einer Literaturvorschrift^[108] L-*allo*-Threonin aus L-Threonin hergestellt (Abbildung 28). Im ersten Schritt wurde der Methylester durch saure Veresterung in 98% Ausbeute hergestellt. Anschließend erfolgte *N*-Acetylierung mit Acetylchlorid und Triethylamin in CH₂Cl₂ zu **147** in 94% Ausbeute. Dieses wurde in SOCl₂ zum Oxazolin **149** umgesetzt, wobei die Invertierung des Stereozentrums stattfand. Anschließend wurde **149** in verdünnter HCl-Lösung unter Reflux erhitzt und das gewünschte *allo*-Threonin (*allo*-**146**) wurde erhalten. Dieses war auf der Stufe der freien Aminosäure schwer aufzureinigen und wurde deshalb weiter umgesetzt zur Boc-geschützten Aminosäure **150**. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung wurde **150** in einer Ausbeute von 61% (ausgehend von **147** über drei Stufen) erhalten. **150** wurde anschließend mit Cs₂CO₃ in CH₃OH deprotoniert und das Carboxylat mit Benzylbromid in DMF umgesetzt (**151**, 90%). Eine standardmäßige Boc-Entschützung mit Trifluoressigsäure in CH₂Cl₂ bei niedrigen Temperaturen (–10 °C) wies bei der Überprüfung der Reaktion per Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2) einen relativ apolar laufenden Spot sowie den erwarteten sehr polaren Spot des freien Amins auf. Ebenfalls auffällig an dem Spot des Nebenproduktes war, dass ein Säure- oder Basenzusatz im DC-Laufmittel keine Auswirkungen auf den R_f-Wert desselben hat. Neben dem gewünschten Produkt **151** (66%) konnte nach Chromatographie das Nebenprodukt abgetrennt werden. Dieses wies im IR zwei Carbonylbanden bei 1737 cm^{–1} und 1708 cm^{–1} auf und konnte als das Oxazolidon **153** (23%) identifiziert werden. Die Kopplungskonstante von 3.5 Hz deutete auf eine erneute Inversion zum *trans*-Oxazolidon hin (vgl. dazu Lit.^[109]). Aufgrund der unerwarteten Nebenreaktion wurde alternativ die direkte Benzylveresterung des *allo*-Threonins unter Dean-Stark-Bedingungen und unter *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse durchgeführt. Somit konnte die Reaktionssequenz weiter verkürzt werden, mit einer Gesamtausbeute über drei Stufen (ebenfalls ausgehend von Verbindung **147**) von 53%.

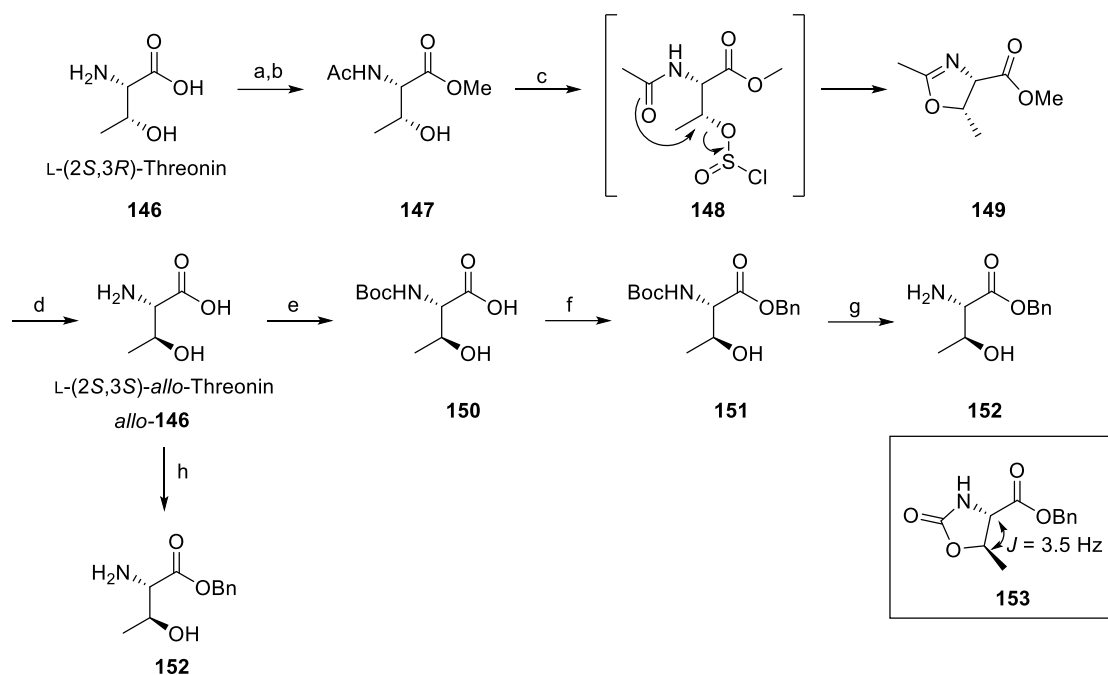


Abbildung 28: Synthese von L-allo-Threonin und anschließende Benzylschützung;
 Reagenzien und Bedingungen: a) CH₃OH, SOCl₂, 0 °C → rf, 98%, b) AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 94%, c) SOCl₂, RT, d) 10% HCl_(aq), rf, e) Boc₂O, 1M NaOH_(aq), 1,3-Dioxan, 61% über 3 Stufen (c-e), f) i) Cs₂CO₃, CH₃OH, ii) BnBr, DMF, 90%, g) TFA, CH₂Cl₂, -10 °C, **152** 66%, **153** 23%, h) BnBr, pTsOH x H₂O, Benzol, 53% über 3 Stufen (c,d,h).

Als nächstes wurde in einer literaturbekannten Reaktion^[110,111] *N,N*-Dimethyl-L-Alanin (**155**) durch reduktive Kondensation von L-Alanin mit Formaldehyd und H₂ an Pd/C in einer wässrigen Lösung hergestellt (Abbildung 29). Dieses wurde mit Benzyl-L-allo-Threoninat (**152**) zum Dipeptid **156** in einer Kopplung mit EDCI, HOBt und DIPEA in CH₂Cl₂ umgesetzt. Die Ausbeute betrug hierbei lediglich 40%. Gründe dafür waren sowohl das Stören der freien OH-Gruppe bei der Kupplungsreaktion, sowie die schlechte Elution der Substanz bei der Chromatographie an SiO₂ (EtOAc/EtOH 98:2 → 96:4). Die Versuche einer manuellen RP-Säulenchromatographie an C18-Säulenchromatographie zeigten hingegen unzureichende Abtrennung der Verunreinigungen und lieferten keine bessere Ausbeute. Trotz der schlechten Ausbeute des Dipeptids wurden erste Testansätze zum Ringschluss des Oxazolins **157** durchgeführt. Unter Mitsunobu-Bedingungen (PPh₃-DIAD, 0 °C) wurde bereits bei der ersten Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie (Et₂O/EtOH 95:5 + 0.1% NH₄OH_(aq)) nach einigen Minuten deutlich, dass eine Vielzahl von Verbindungen gebildet wurde. Nach 1 h 40 min war das Edukt vollständig abreagiert unter Bildung von nur zwei Verbindungen, welche chromatographisch trennbar waren.

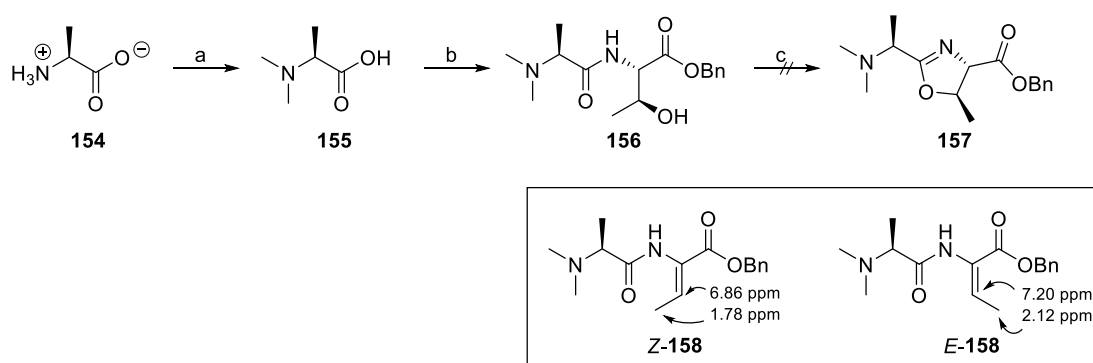


Abbildung 29: Fehlgeschlagene Synthese des benzylgeschützten Oxazolins **157**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{CH}_2\text{O}_{(\text{aq})}$, Pd/C (10%), H_2 , H_2O , 98%, b) EDCI, HOBT, DIPEA, CH_2Cl_2 , 40%,
 c) PPh_3 , DIAD, THF, 0 °C, Z-**158** <1%, E-**158** <1%.

Auffällig waren, in den beiden ^1H NMR-Spektren (500 MHz, CDCl_3) der beiden Verbindungen neben den aromatischen Protonen des Benzylesters, zwei entschirmte Protonen bei 6.86 ppm bzw. 7.20 ppm die jeweils zu Quartetts aufspalteten. Diese wiederum koppelten mit den Dupletts 1.78 ppm ($J = 7.3$ Hz) bzw. 2.12 ppm ($J = 7.6$ Hz). Die ^{13}C NMR-Spektren wiesen ebenfalls je Verbindung zwei zu tiefem Feld verschobene Signale auf (126.2 ppm und 134.1 ppm bzw. 125.7 ppm und 128.5 ppm), welche Methylengruppen zugeordnet werden konnten. Mithilfe der 2D-NMR-Experimente (HSQC, HMBC) und massenspektroskopischen Untersuchungen konnten die Verbindungen den Strukturen Z-**158** und E-**158** zugeordnet werden. Die Zuordnung zum entsprechenden Isomer konnte nach Lit.^[112] anhand der Signalverschiebungen im NMR durchgeführt werden. Das Isomer mit den Signalen im niedrigeren Feld (2.12 ppm, 7.20 ppm) wurde als E-Isomer bestimmt, das andere entsprechend als Z-konfiguriert.

Aufgrund der schlechten Ausbeuten für die Benzylschützung, Kopplung und schließlich der gescheiterte Ringschluss, wurde im Folgenden ein Wechsel zum Methylester durchgeführt. Die ersten Schritte der Inversion des Stereozentrums wurden identisch durchgeführt (s.o.) und das Rohprodukt des L-*allo*-Threonins *allo*-**146** wurde zum Methylester **159** umgesetzt (Abbildung 30). Dieser konnte in guten 90% Ausbeute ausgehend von Verbindung **147** erhalten werden. Anschließend erfolgte die Kupplungsreaktion mit N,N-Dimethyl-L-alanin unter Verwendung von EDCI, HOBT und DIPEA in CH_2Cl_2 in 54% Ausbeute zu **160**. Nach Mitsunobu-Reaktion (PPh_3 -DIAD) konnte per Dünnschichtchromatographie (EtOAc/EtOH 96:4 + 0.1% $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$) ein geringer R_F -Unterschied zwischen Edukt (**160**, 0.45) und Produkt (**161**, 0.38) festgestellt werden. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte das Oxazolin **161** in 45% Ausbeute erhalten werden.

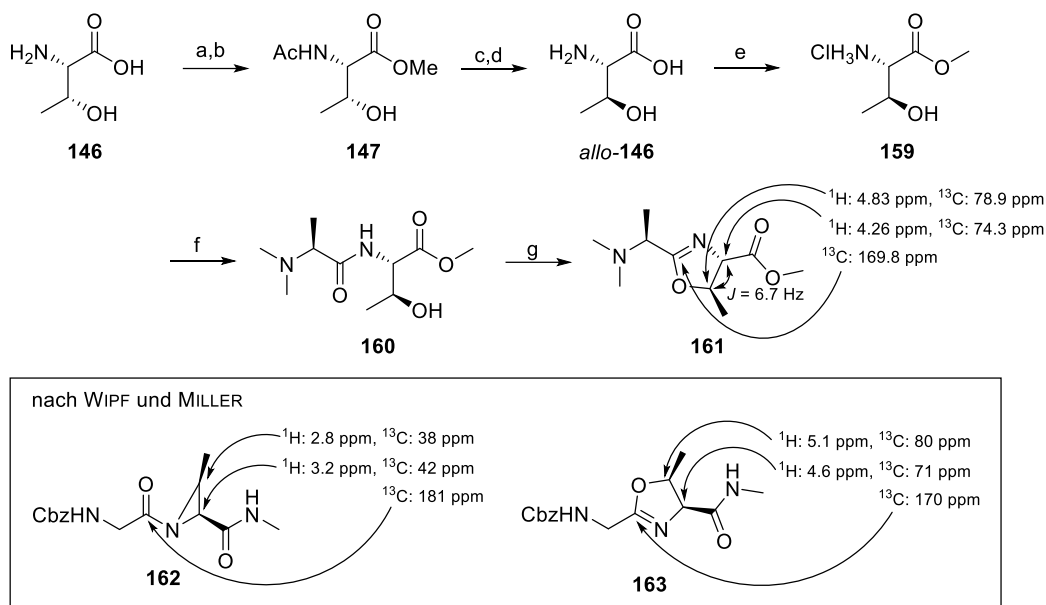


Abbildung 30: Synthese des Oxazolins via Methyl-L-allo-Threoninat;
 Reagenzien und Bedingungen: a) CH_3OH , SOCl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rf}$, 98%, b) AcCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 94%, c) SOCl_2 , RT, d) 10% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, rf, e) SOCl_2 , CH_3OH , 90% über 3 Stufen (c-e), f) EDCI , HOBt , DIPEA , CH_2Cl_2 , 54%, g) PPh_3 , DIAD , THF , 0°C , 45%.

Die eindeutige Bestimmung des Oxazolins, anstatt des strukturisomeren Aziridins, erfolgte durch den Abgleich der NMR-Daten mit ähnlichen Verbindungen. So waren nach WIPF und MILLER die Signale von $\alpha\text{-H}$ und $\beta\text{-H}$ im Aziridin **162** stärker abgeschirmt als im entsprechenden *cis*-Oxazolin **163**^[103]. Sowohl die $\alpha\text{-H}$ - und $\beta\text{-H}$ -Verschiebungen als auch der ^{13}C -Shift des quartären Kohlenstoffs im Oxazolin **163** stimmten gut mit literaturüblichen Werten überein. Die Kopplungskonstante ($J = 6.7$ Hz) zeigte ebenfalls an, dass das gewünschte *trans*-Oxazolin vorlag (vgl. *cis*-Oxazoline $J = 10$ Hz^[103], vgl. dazu auch Lit.^[113]).

Ein direkter Vergleich von Methyl-Threoninat und Benzyl-Threoninat zeigte, dass letzteres einen leicht Elektronen schiebenden Effekt aufwies.^[114] Im Gegensatz dazu sollte eine Eliminierung zur α -Dehydroaminosäure durch Elektronenzug erleichtert werden.^[115] Die fehlgeschlagene Umsetzung des Benzylesters zum Oxazolin im Vergleich zum Methylester wurde vermutlich durch sterische Einflüsse ausgelöst.

3.2.3 Synthese des β -Keto-Bausteins **119**

Die Synthese des β -Ketobausteins erfolgte aus den Bausteinen (*S*)-2-Hydroxy-3-methyl-butansäure (**164**, orange), *N*-Methyl-Alanin (**166**) sowie Meldrumsäure (**165**, Abbildung 31). Letztere diene als Donor der rot markierten C2-Einheit.

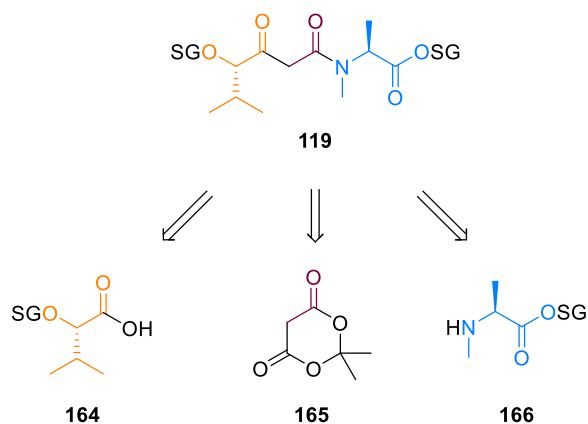


Abbildung 31: Retrosynthetische Zerlegung des β -Ketobausteins **119**.

Ausgehend von Boc-L-Alanin (**167**) wurde dieses in drei literaturbekannten Stufen zum Ethyl *N*-methyl-L-alaninat (**170**) umgesetzt. Das Edukt wurde dabei mit Paraformaldehyd unter *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse zum Oxazolidinon **168**^[116] in 77% Ausbeute umgesetzt. Dieses wurde mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 ^[117] durch reduktive Ringöffnung unter gleichzeitiger Boc-Entschützung zu *N*-Methyl-L-Alanin (**169**) umgesetzt. Nach Umkristallisation konnte das gewünschte Produkt als farbloser Feststoff in 99% Ausbeute erhalten werden. Anschließend erfolgte Veresterung in Ethanol und erneute Umkristallisation des entstandenen Hydrochlorids **170** aus Aceton (85% Ausbeute).

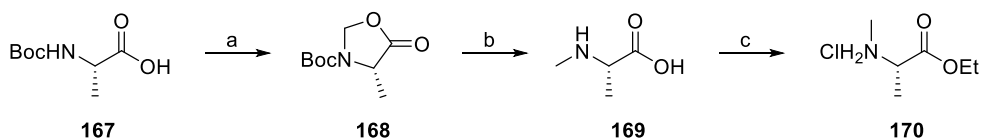


Abbildung 32: Synthese von Ethyl *N*-methyl-L-alaninat (Hydrochlorid) **170**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) CH_2O , *p*TsOH, Benzol, 77%, b) Et_3SiH , TFA, CH_2Cl_2 , 99%, c) SOCl_2 , EtOH, 85%.

Zur Darstellung des (*S*)-2-Hydroxy-3-methyl-buttersäure-Bausteins wurde der gut abspaltbare Benzylester (**173**) gewählt. Hierdurch sollten bereits im Voraus Aufreinigungsproblemen des späteren β -Keto-Systems in Folge der Keto-Enol Tautomerie vorgebeugt werden. Dies gelang über den Umweg des Ethylesters **171** in 81% Ausbeute. Analog zu den Arbeiten von JOULLIÉ *et al.*^[118] wurde aufgrund der Flüchtigkeit des Methylesters die Ethylesterverbindung **171** verwendet. Die Benzylschützung erfolgte nach Deprotonierung mit NaH und Zugabe von Benzylbromid (80%). Nach Verseifung von **172** wurde der kupplungsfertige Baustein **173** in 89% Ausbeute erhalten.^[119,120]

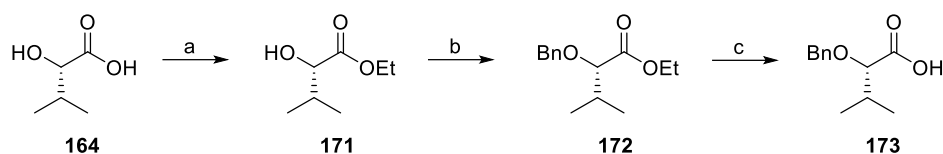


Abbildung 33: Synthese von **173**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) EtOH, H₂SO₄, 81%, b) NaH, BnBr, TBAI, THF, 80%, c) KOH, H₂O, EtOH, 89%.

Anschließend erfolgte die Acylierung von Meldrumsäure mit **173** unter Steglich-Bedingungen (EDCI, DMAP)^[121]. Das acylierte Meldrumsäureaddukt wurde lediglich wässrig aufgearbeitet und konnte nicht weiter aufgereinigt werden, da das Produkt thermisch und säulenchromatographisch (an SiO₂) instabil war. Die Umsetzung mit Ethyl-*N*-Methyl-L-alaninat (**170**) erfolgte in Toluol unter Reflux^[122], wobei eine Abspaltung von CO₂ und Aceton erfolgte. Die Ausbeute lag nach Säulenchromatographie bei 41%, was vergleichbar mit ähnlichen Reaktionen in der Literatur war^[123]. Letztlich erfolgte die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe in CH₃OH (80%) um den kupplungsfähigen Baustein zu erhalten. Ausgehend von (*S*)-2-Hydroxy-3-methyl-buttersäure (**164**) wurde dieser in 16% Ausbeute über 6 Stufen (längste lineare Kette) erhalten.

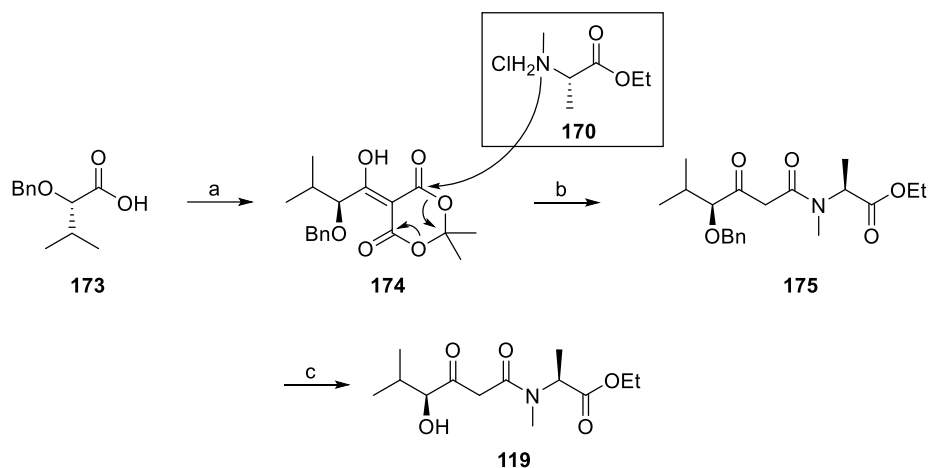


Abbildung 34: Synthese von 6-Ketoverbindung **119**;
 Reagenzien und Bedingungen: a) Meldrumsäure, DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, 85%, b) Ethyl *N*-methyl *L*-alaninat (**170**), NEt₃, Toluol, rf, 41%, c) H₂, Pd/C, CH₃OH, 80%.

3.2.4 Testsysteme

Die Synthese des 3-Acyltetramsäurebausteins sollte durch Einführung als β -Ketoamid und anschließende baseninduzierte Lacey-Dieckmann-Cyclisierung an Baustein **125** stattfinden. Ausgehend vom aciden Proton des β -Keto-Systems waren im C-5-Abstand zwei Carbonyl-ester-Funktionen angreifbar (Abbildung 35).

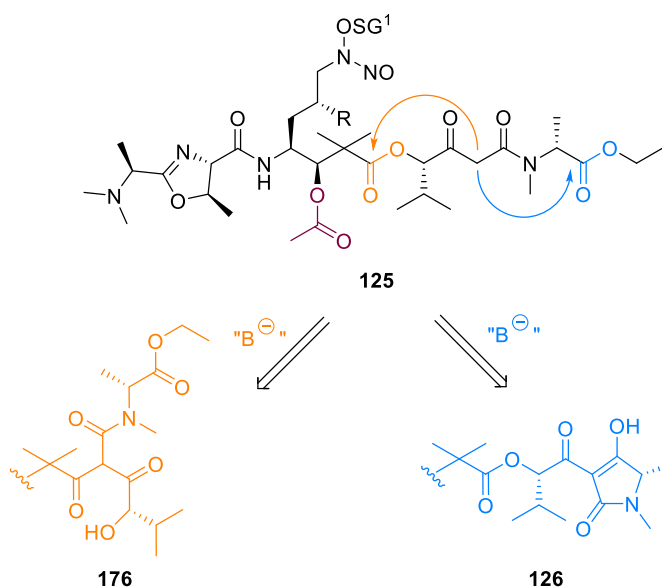


Abbildung 35: Möglich Reaktionen bei der baseninduzierten („B⁻“) Dieckmann-Cyclisierung von Verbindung **125**.

Neben der gewünschten Bildung der 3-Acyltetramsäure (**126**, blau) war auch ein baseninduzierter Angriff auf die Esterbindung (orange) **176** denkbar. Des Weiteren wurden standardmäßig in der Literatur Alkoxide wie KOtBu^[124] oder NaOMe^[125] zum Dieckmann-Ringschluss verwendet, welche zugleich eine Abspaltung der Acetylgruppe (rot) bewirkten.^[126] Ein alternatives Reagenz zur Ringschlussreaktion stellte das literaturbekannte TBAF dar.^[127] Dieses war zwar nicht als Standard-Reagenz zur Deacetylierung bekannt, lieferte aber beispielsweise an Ribonucleosiden selektive Deacetylierung^[128] und war häufig an der Migration von Acetylschutzgruppen beteiligt.^[129] So wurde mit TBAF die vergleichsweise hydrolyselabile Chloroacetyl-Schutzgruppe in guten Ausbeuten abgespalten^[130]. Um eine Deacetylierung in der eigentlichen Synthese ausschließen zu können, sollte anhand eines einfachen Testsystems der Dieckmann-Ringschluss mit TBAF getestet werden (Abbildung 36).

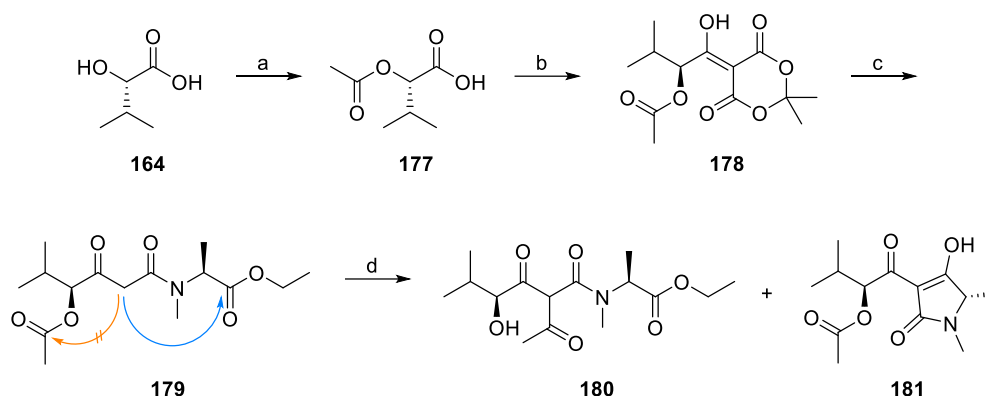


Abbildung 36: Synthese der Test-3-Acyltetramsäure **181**;

Reagenzien und Bedingungen: a) AcCl (neat) 99%, b) Meldrumsäure, DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, 92%, c) Ethyl methyl-L-alaninat (Hydrochlorid), NEt₃, Toluol, 55%, d) TBAF, THF, **180** 0%, **181** 97%.

(S)-2-Hydroxy-3-methyl-butansäure **164** wurde mit Acetylchlorid zu **177** hydroxygeschützt^[131] (99%). Anschließend erfolgte Acylierung an Meldrumsäure zum aktiven Addukt **178** (92%) sowie die Umsetzung mit N-Methyl-L-Alanin-Ethylester (**170**) zum β -Ketoamid **179**^[123] (55%). Das NMR zeigte für Verbindung **179** typische tautomere Formen und war nur schwer auszuwerten. Nach einer Vorschrift von LEY *et al.*^[127] erfolgte der Cyclisierungsansatz mit TBAF (1.0 M in THF). Hierzu wurde das Edukt in THF gelöst und mit 2 Äquivalenten TBAF bei Raumtemperatur versetzt. Die vorhandene N-Methyl-Funktion ermöglichte eine sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeit, was die Gefahr der Epimerisierung während des Ringschlusses minimierte. Diese Reaktionsführung erlaubte zusätzlich eine lediglich sauerwässrige Aufarbeitung (Et₂O, gesättigte NH₄Cl-Lösung), um TBAF zu entfernen. Für die Testreaktion wurde das Rohprodukt direkt per NMR analysiert (Abbildung 37, 500 MHz, in CD₃OD, H₂O-Signal bei 4.9 ppm aus dem deuterierten Lösungsmittel). Es konnte ausschließlich der Ringschluss zur Tetramsäure in guten 97% Ausbeute analog der Literatur^[127] nachgewiesen werden. Eine Deacetylierung konnte bei den milden Bedingungen nicht beobachtet werden.

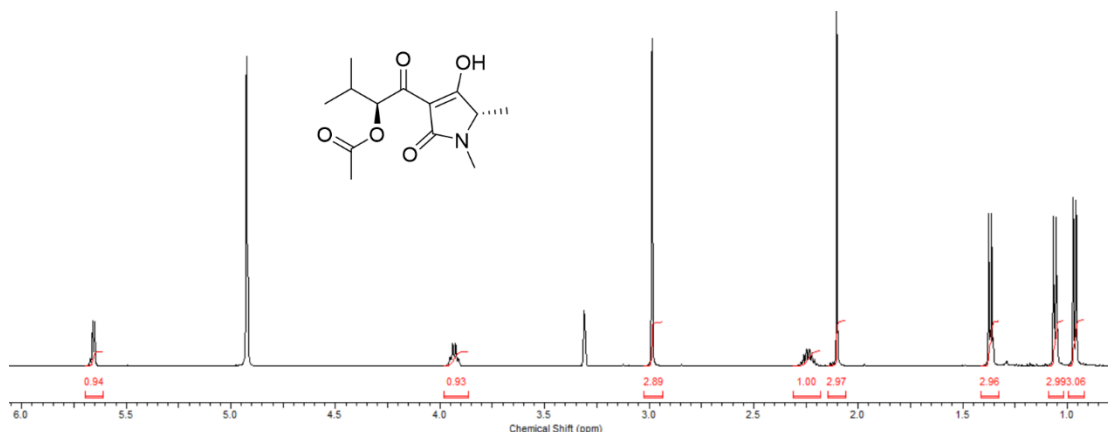


Abbildung 37: ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes der TBAF-Cyclisierung (500 MHz, CD₃OD).

In einem weiteren Modellsystem sollte der Aufbau der Nitroso-Hydroxyamino-Funktion untersucht werden. Dazu sollte die Säure-Gruppe in der Seitenkette von L-Glutaminsäure über Nitrosylierung eines geschützten Hydroxylamins **180** dargestellt werden (siehe Abbildung 38). Dieses konnte wiederum durch Verknüpfung des Glutaminsäure-Aldehyds **181** mit dem käuflich erwerblichen $\text{BnO-NH}_2 \times \text{HCl}$, über die Zwischenstufe des Oxims und Reduktion, erhalten werden.

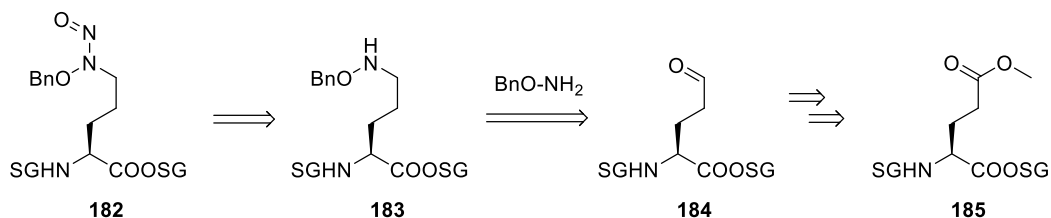


Abbildung 38: Retrosynthese des Hydroxy-Nitroso-Amino-Modellsystems **182** ausgehend von der L-Glutaminsäure-Verbindung **185**.

Diverse Methoden wurden zur selektiven Reduktion der Seitenkettencarbonsäure von L-Glutaminsäure durch Einsatz sterisch anspruchsvoller Schutzgruppen (z.B. durch *N*-Tritylschätzung^[132]) beschrieben. Nach einer Methode von MORE und VINCE^[133] wurde die δ -Carbonsäure zunächst mit TMSCl in CH_3OH verestert. Eine Selektivität der Seitenkettenfunktion war durch kalte Reaktionstemperaturen und kurze Reaktionszeiten gegeben. Auch das Entfernen der flüchtigen Reagenzien unter vermindertem Druck nach Beendigung der Reaktion sollte möglichst bei Raumtemperatur erfolgen. Erste Versuchsansätze zeigten, dass bereits Spuren von Säure und CH_3OH im Rohprodukt ausreichend sind, um innerhalb weniger Stunden ebenfalls den Di-Ester zu erzeugen. Deshalb wurde das Rohprodukt direkt im Basischen in situ in einer Boc-Schätzung umgesetzt und das gewünschte Produkt in 90% Ausbeute erhalten. Die anschließende Veresterung des C-Terminus mit *tert*-Butanol erfolgte nach Literaturvorschrift^[134] unter Anhydrid-Aktivierung und DMAP-Katalyse. Jedoch konnte nur eine mäßige Ausbeute von 66% erhalten werden, da zu einem nicht unerheblichen Teil eine Umesterung der δ -

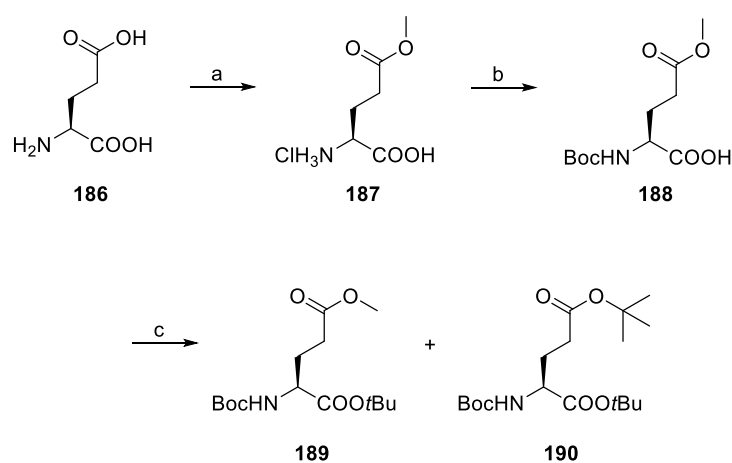


Abbildung 39: Synthese von 1-(*Tert*-butyl) 5-methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-glutamat **189**; Reagenzien und Bedingungen: a) TMSCl , CH_3OH , 99%, b) Boc_2O , NEt_3 , $\text{H}_2\text{O}/1,3\text{-Dioxan}$, 90%, c) $t\text{BuOH}$, Boc_2O , DMAP **189** 66%, **190** 24%.

Carbonsäure auftrat. Der Di-*tert*-Butyl-Ester **190** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen in 24% Ausbeute isoliert und identifiziert.

Durch Einführung einer zweiten Boc-Schutzgruppe am Amin, wurde eine ausreichende sterische Abschirmung für die nachfolgende Reduktion gewährleistet. Die Reaktion erfolgte erneut unter DMAP-Katalyse und das Produkt **191** wurde in 80% Ausbeute erhalten. Eine Reduktion des Methylesters **191** zum Aldehyd **192** gelang mit DIBAL-H. Die Durchführung im Lösungsmittel Et₂O war essentiell, da die Reaktion in THF nur sehr langsam ablief. Da eine weitere polare Substanz mittels Dünnschichtchromatographie nachweisbar war, wurde eine teilweise Reduktion zum Alkohol vermutet. Da der Aldehyd nur bedingt säulenchromatographisch stabil war, konnten auf dieser Stufe lediglich 55% isoliert werden. Nach Reaktionsabbruch durch H₂O-Zugabe und abfiltrieren der Al-Salze wurde ein genügend reines Produkt erhalten, dass mit *O*-Benzylhydroxylamin Hydrochlorid umgesetzt werden konnte. Das Oxim **193** wurde über zwei Stufen in 67% Ausbeute als *E/Z*-Gemisch erhalten. Mit NaBH₃CN wurde nach einer Vorschrift^[135] zum Hydroxylamin **194** reduziert (90%).

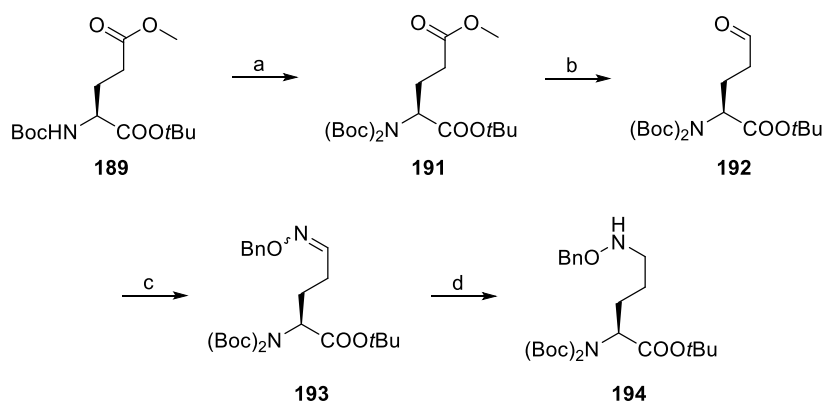
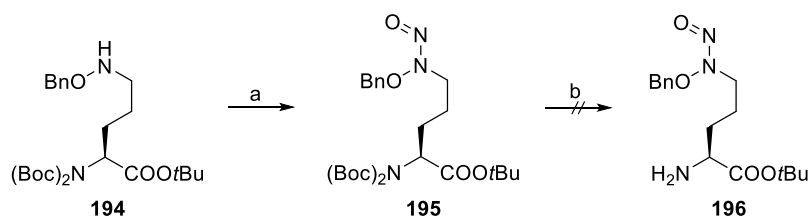


Abbildung 40: Synthese des benzylgeschützten Hydroxylamins **194**;
Reagenzien und Bedingungen: a) Boc₂O, DMAP, MeCN, 80%, b) DIBAL-H, Et₂O, c) BnO-NH₂ x HCl, Pyridin, EtOH, 67% über 2 Stufen, d) NaBH₃CN, pH 2-3, CH₃OH, 90%.

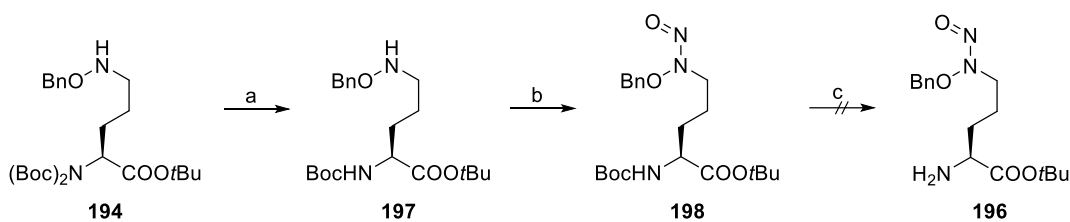
Anschließend erfolgte die Nitrosylierung zu Verbindung **195** (Abbildung 41). Dazu wurde das Edukt in CH₂Cl₂ unter Argon vorgelegt und *n*-Butylnitrit zugegeben. Da das Reagenz lichtempfindlich war, wurde der Ansatz im Dunklen durchgeführt. Der Reaktionsverlauf konnte per DC verfolgt werden, da das entstehende Produkt SiO₂-stabil war und eine charakteristische starke UV-Löschung (254 nm) zeigte. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde **195** als gelbes Öl in 82% Ausbeute erhalten. Dieses war auch über längere Zeit unter Argon gekühlt lagerbar. Mit Verbindung **195** wurden erste Entschützungsversuche der Di-Boc-Amino-Funktion durchgeführt (siehe Abbildung 41). Aufgrund von Zersetzung konnte kein intaktes Produkt **196** erhalten werden.



b)	Temperatur	Reaktionszeit
TFA, CH ₂ Cl ₂	0 °C	10 Min
<i>p</i> TsOH x H ₂ O, MeCN	0 °C	60 Min

Abbildung 41: fehlgeschlagene Synthese von Verbindung **196**, Reagenzien und Bedingungen: a) BuONO, CH₂Cl₂, 82%, b) siehe Tabelle.

Um die saure Entschützung des *N*-Terminus zu erleichtern, wurde im Folgenden die Mono-Boc-geschützte Verbindung **197** hergestellt (Abbildung 42). Dazu wurde Verbindung **194** mit LiBr nach einer allgemeinen Vorschrift von HAUG und RICH^[136] in Acetonitril umgesetzt und **197** in 90% Ausbeute erhalten. Nitrosylierung mit *n*-Butylnitrit in CH₂Cl₂ lieferte Verbindung **198**, welche ähnlich wie **195** ebenfalls an SiO₂ chromatographisch stabil war (CH/EtOAc 4:1, 88%). Bei den nachfolgenden Entschützensreaktionen wurden die Äquivalente an Säure im Vergleich zu den Versuchen aus Abbildung 41 reduziert oder die Temperatur nochmals erniedrigt. Aber auch diese Versuche lieferten nur Zersetzungsprodukte.



c)	Temperatur	Reaktionszeit
HCl/Dioxan	0 °C	10 Min
<i>p</i> TsOH x H ₂ O, MeCN	−10 °C	10 Min
<i>p</i> TsOH x H ₂ O, EtOH/Et ₂ O	−10 °C	10 Min
BF ₃ x OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 4 Å MS	0 °C	60 Min

Abbildung 42: Synthese von Boc-Diimid-N-Oxid **198**, Reagenzien und Bedingungen: a) LiBr, MeCN 70 °C, 90%, b) BuONO, CH₂Cl₂, 1h, RT, 88%, c) siehe Tabelle.

The reaction scheme illustrates the conversion of compound **195** to compound **200**. Compound **195** is a chiral molecule with a (Boc)₂N group, a COOtBu group, and a side chain containing a benzyloxy (BnO) group attached to a diazo group (N=N). Reagent **a** (NaH) deprotonates the benzyloxy group, forming intermediate **199a**, which is shown in equilibrium with its zwitterionic form **199b**. Reagent **b** (NaH) then facilitates the elimination of the benzyloxy group, resulting in the formation of compound **200**, which features a diazo group (N=N) and a benzyloxy group (BnO) on the side chain.

Ein praktikabler und schneller Nachweis über den Erfolg der Transformationen am *N*-Gerüst lieferten, in Verbindung mit der massenspektrometrischen Analyse, die jeweiligen ^1H -Spektren. Die direkt benachbarten PhCH_2 -Protonen der Schutzgruppe und die δ -Glu- CH_2 -Protonen der Seitenkette zeigten entsprechende Aufspaltungsmuster. Alle Spektren wurden für einen direkten Vergleich in C_6D_6 bei 500 MHz vermessen (siehe Abbildung 44). Während die Methyleinheit der Schutzgruppe am Hydroxylamin **194** ein klassisches Singulett aufwies, spaltete diese im Nitroso-Hydroxylamin **195** als Dublett auf. Wurde dann anschließend die Benzylschutzgruppe umgeschützt, lag dieses im Diimid-*N*-

Oxid **200** wieder als Singulett vor. Die δ -Glu-CH₂-Protonen des Hydroxylamins lagen bei 2.74 ppm und 2.80 ppm, beide chemisch unterschiedlich, wodurch sowohl untereinander eine Kopplung ($^2J = 12$ Hz) und auch jeweils zu den einzelnen γ -Methylen-Protonen eine Kopplung auftrat. Eine erfolgreiche Nitrosylierung konnte sowohl an der Verschiebung ins Tieffeld (3.64 ppm), aber auch an der veränderten Aufspaltung zu einem Triplett erkannt werden. Es lag nur noch eine 3J -Kopplung mit den γ -Methylen-Protonen vor. Im Gegensatz waren im Diimid-N-Oxid zwei überlagernde Triplets vorhanden, die chemische Verschiebung änderte sich nur geringfügig zu höherem Feld (3.51 & 3.52 ppm).

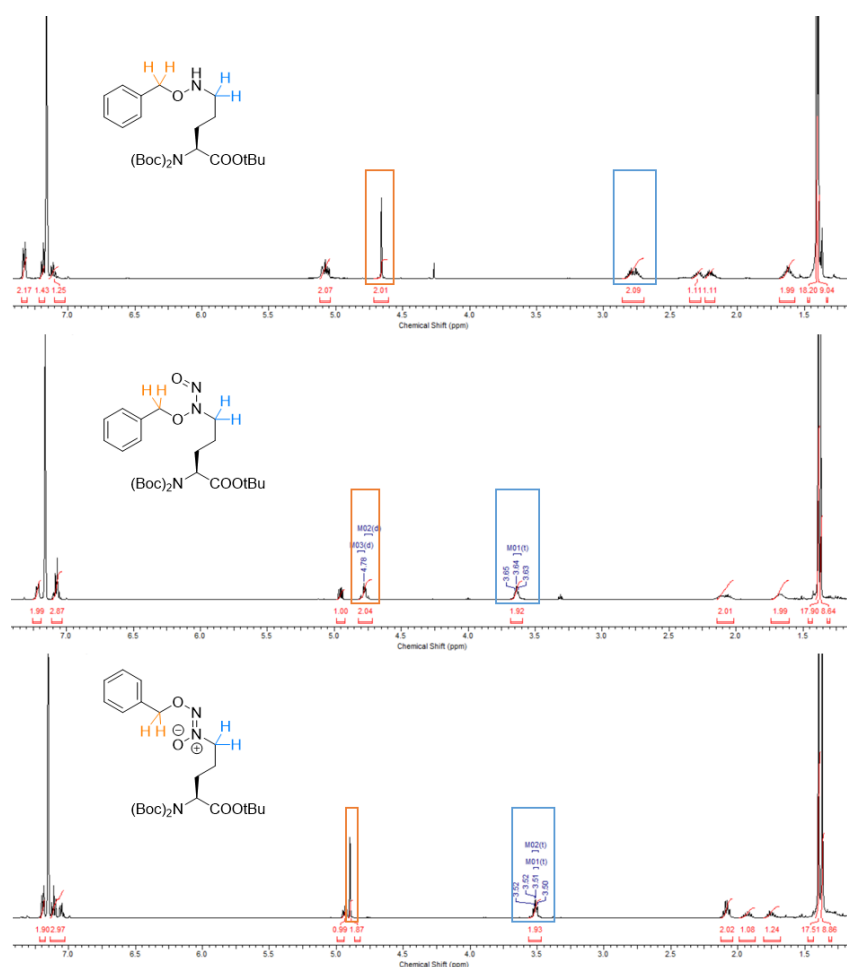


Abbildung 44: Vergleich der benachbarten Protonen im ¹H-Spektrum beim Aufbau des N-Gerüsts, ausgehend vom Hydroxylamin **194** über das Nitroso-Hydroxylamin **195** zum Diimid-N-Oxid **200**.

Mit Verbindung **200** in der Hand wurde die Entschützung zum freien Amin **201** versucht (Abbildung 45). Im Vergleich zu den Versuchen der Boc-Entschützung des *O*-Benzyls **195/198**, war es möglich **200** mittels $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ in MeCN zu entschützen. Das ^1H -NMR der Rohsubstanz zeigte keine Zersetzung der *N*-Funktionalität und keine Esterspaltung. Das sehr polare Amin **201** lief auf basischen Al_2O_3 -Platten auf einen R_f -Wert von 0.52 und konnte ebenfalls wie Verbindung **195** unter Ausschluss von Licht über längere Zeit durch UV-Löschung detektiert werden. Jedoch schlugen Chromatographie-Versuche des Rohproduktes an neutralen Al_2O_3 sowie an deaktiviertem basischen Al_2O_3 (Brockmann III, EtOAc) fehl. Es konnte nur 20% der Masse des Rohproduktes wiedergefunden werden, wobei keine sauberen Fraktionen erhalten wurden. Möglicherweise kann der wachsartige Feststoff durch Kristallisation aufgereinigt werden, was im Rahmen dieser Arbeit nicht versucht wurde.

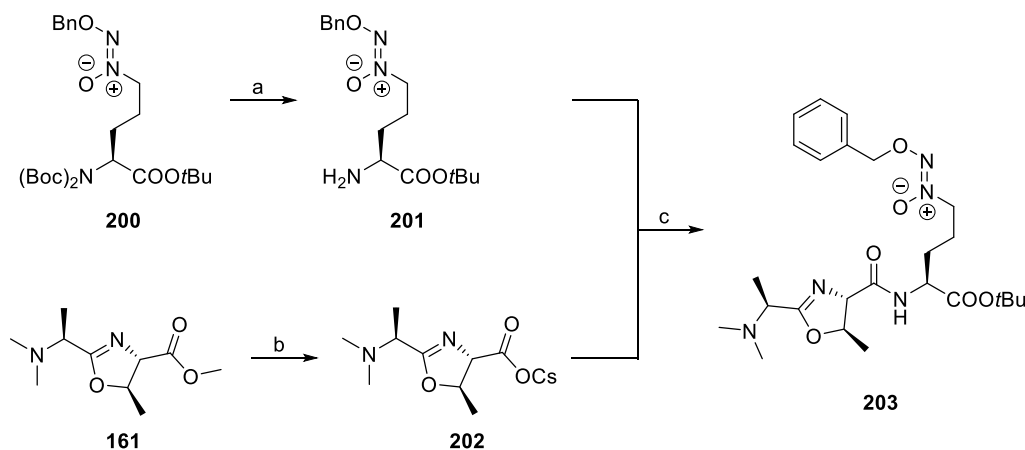


Abbildung 45: Synthese des Amins **201** und Kupplung mit Oxazolin **202**, Reagenzien und Bedingungen:
 a) $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$, MeCN, b) $\text{CsOH} \times \text{H}_2\text{O}$, THF/ H_2O , c) EDCI, HOBt, DIPEA, CH_2Cl_2 , 45%.

Eine Kupplung mit dem Cäsium-Salz des Oxazolins **202** wurde als letzte Testreaktion am Modellsystem durchgeführt. Das im Vakuum getrocknete Oxazolin-Salz wurde mit dem freien Amin **201** in THF unter Verwendung von HOBt, DIPEA und EDCI zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsfortschritt wurde durch Detektion des freien Amins (DC Al_2O_3 , basisch, EtOAc) durchgeführt, wobei ein unpolarer Spot (Al_2O_3 , basisch, R_f 0.63 EtOAc) entstand. Nach Chromatographie (Alox neutral, Brockman III, CH/EtOAc 1:1) wurde ein farbloses Öl erhalten, welches massenspektrometrisch analysiert wurde. Dabei konnte sowohl die exakte Masse von 506.29650, welche dem $[\text{M}+\text{H}]^+$ entsprach, sowie die Masse von 528.27816 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ detektiert werden. Spuren des freien Amins, der Oxazolinsäure oder einer Eliminierung zum Oxazol wurden nicht gefunden.

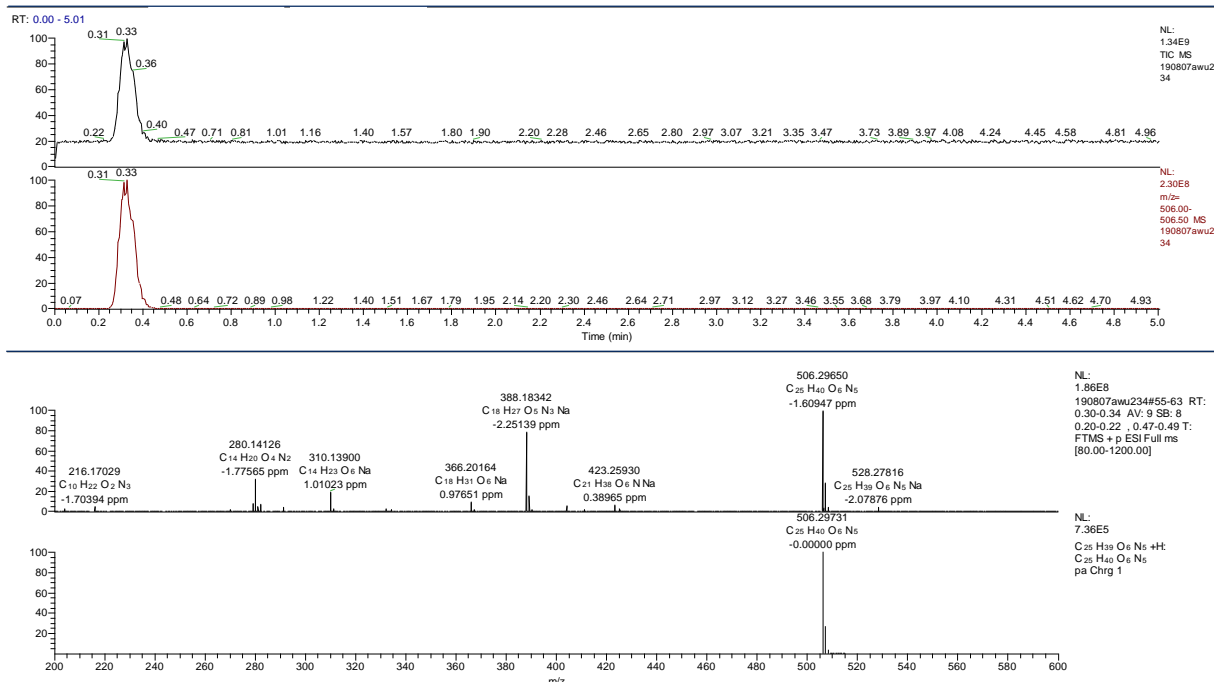
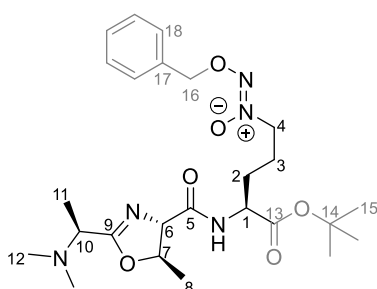
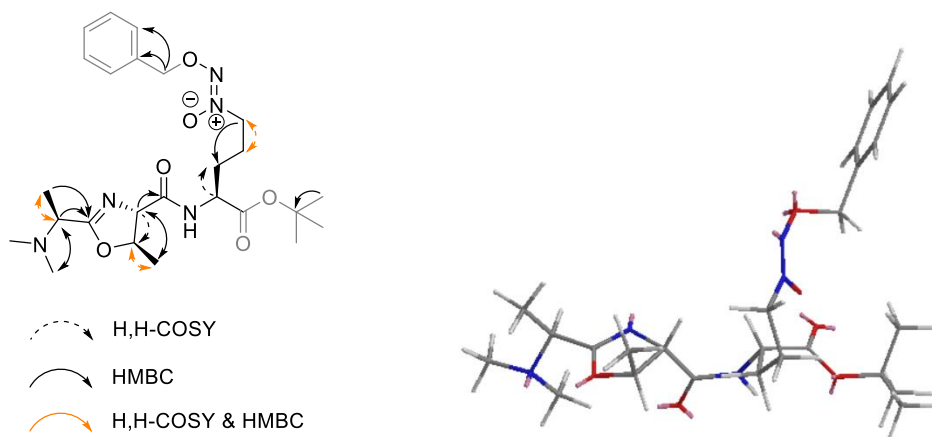


Abbildung 46: LC-HRMS Analyse von Verbindung **203**.

NMR-Experimente zeigten jedoch eine deutliche Verunreinigung mit einer zweiten Verbindung. Eine Auftrennung der Verbindungen konnte auf deaktivierten SiO_2 -DC-Platten erreicht werden (Deaktivierung mit 7.5 Gew.-% NH_4OH -Lösung, CH/EtOAc 3:7), auch die 2-dimensionale DC zeigte keine Zersetzung der Verbindungen. Präparativ eluierte das gewünschte Produkt nur in analytischen Mengen von der Säule ($\text{EtOAc} + 0.2\% \text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung), weshalb die Ausbeute nicht bestimmt wurde. Vor allem die Aufreinigung des Produktes bedarf weiterer Optimierung, was aus zeitlichen Gründen im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich war.

Die Analyse der 1D- und 2D-NMR-Spektren zeigte, dass sowohl das Oxazolin-Fragment als auch das Glutamin-Fragment intakt waren und die in Abbildung 47 dargestellten Korrelationen aufwiesen. Das ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) zeigte vor allem bei der OCH_2 -Gruppe der Benzylschutzgruppe und bei der NMe_2 -Gruppe eine zweite Verbindung. Dabei handelte es sich vermutlich um ein Rotamer. Räumlich lag sowohl die OCHCH_3 -Gruppe des Oxazolin-Rings, als auch die Glu-Seitenkette durch die starre Amidbindung auf einer Seite und könnte dadurch sterische Hinderung verursachen. Ein Vergleich mit dem Spektrum des Naturstoffes JBIR-141 zeigte, auch wenn von den Autoren nicht beschrieben, ebenfalls ein Nebenisomer. Eine genaue Untersuchung zum Ausschluss einer teilweisen Racemisierung erfolgte aus zeitlichen Gründen nicht. Ein Vergleich der Signale von Verbindung **203** und dem Naturstoff **5** wurde, soweit möglich, in Abbildung 47 gegeben.



Signale aus Naturstoff 5 (in CD ₃ OD)			Signale aus Verbindung 200 (in CD ₃ OD)		
	500 MHz, δ_H in ppm, mult (<i>J</i> in Hz)	125 MHz, δ_C in ppm		500 MHz, δ_H in ppm, mult (<i>J</i> in Hz)	125 MHz, δ_C in ppm
1	3.93, ovl	50.9		4.30-4.34, m	53.7
2	1.26, ovl, 1.77, ovl	30.5		1.65-1.73, m, 1.81-1.88, m	29.2
3	1.75, ovl, 1.75, ovl	22.6		1.81-1.88, m	24.1
4	3.95, ovl, 3.90, ovl	57.5		4.11, m	63.7
5		172.2			173.3
6	3.68, d (4.5)	75.0		4.23, d (6.7)	75.5
7	4.90, ovl	80.5		4.77, qd (7.0, 6.7)	81.3
8	1.11, d (6.0)	20.9		1.44, d (7.0)	21.5
9		172.4			171.4
10	3.41, q (7.0)	59.8		3.38, q (7.0)	59.3
11	1.34, d (7.0)	15.6		1.33, d (7.0)	15.5
12	2.34, s	42.8		2.33, s	42.3
13					171.9*
14					83.4

15	1.46, s	28.2
16	5.30, s	77.0
17		137.1
18		129.6, 129.7, 129.8

Abbildung 47: Analyse der 1D- und 2D-NMR-Spektren von Verbindung **200**, Korrelationen im ^1H , ^1H -COSY & HMBC-Experiment sowie 2D-Struktur.

*über 2D-NMR bestimmt

Grundsätzlich zeigten sich bereits erste Übereinstimmungen der beiden Verbindungen. Auch konnte durch die Synthese von **203** gezeigt werden, dass die Verknüpfung der Bausteine und die Wahl der Schutzgruppen zur Synthese der Naturstoffe **4/5** sinnvoll gewählt wurden. Um das System fertig zu stellen, sind im Anschluss die in Abbildung 48 dargestellten Reaktionen erforderlich. Die saure *t*Bu-Entschützung (TFA in CH_2Cl_2)^[137] war nach LEY *et al.*^[138] auch in Gegenwart des Oxazolin-Systems literaturbekannt. Die nachfolgende Kupplung mit Baustein **119** zu Verbindung **204** sollte analog durchführbar sein und die TBAF-Cyclisierung zur 3-Acyltetramsäure wurde bereits testweise untersucht. Eine Benzylentschützung ist als finaler Schritt wahrscheinlich vorteilhaft und sollte ebenfalls mit den anderen Bausteinen kompatibel sein.

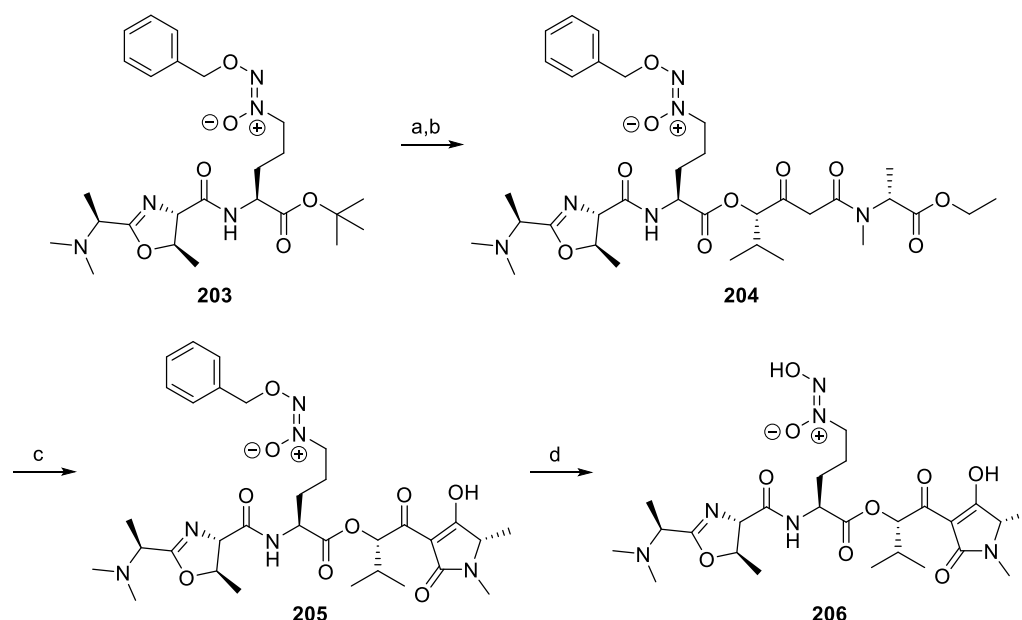


Abbildung 48: Plan zur weiteren Synthese der Modellverbindung **206**, bzw. analog zur formalen Synthese von **4/5**, Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , b) **119**, EDCI, DIPEA, THF, c) TBAF, THF, d) H_2 , Pd/C, EtOAc.

Parallel zur Synthese des Modellsystems wurden im Rahmen dieser Arbeit erste Versuche für die Synthese der Mittelbausteine für die Naturstoffe **5** bzw. **6** anhand zweier Routen unternommen, die im Folgenden beschrieben werden.

3.2.5 Synthese des Mittelbausteins via Reformatsky-Reaktion

Die stereoselektive Synthese des (*S,R*)-Aminoalkohols im Mittelbaustein **118** konnte grundsätzlich durch zwei Routen erfolgen (Abbildung 49). In der ersten Route wurde der Alkohol durch Alkylierung mit dem Isobutylester-Fragment **208** aufgebaut, während das (*S*)-konfigurierte Amin einer geeigneten Aminosäure **207** entstammte. Dieser Syntheseweg wurde nachfolgend als Reformatsky-Route bezeichnet. *Vice versa*, erfolgte die zweite Route über den Aufbau des Amins, während das (*R*)-Hydroxy-Dimethyl-pentylfragment **210** einer geeigneten Verbindung des „chiral Pool“ entstammte (siehe dazu Kapitel 3.2.6, „Grignard-Route“).

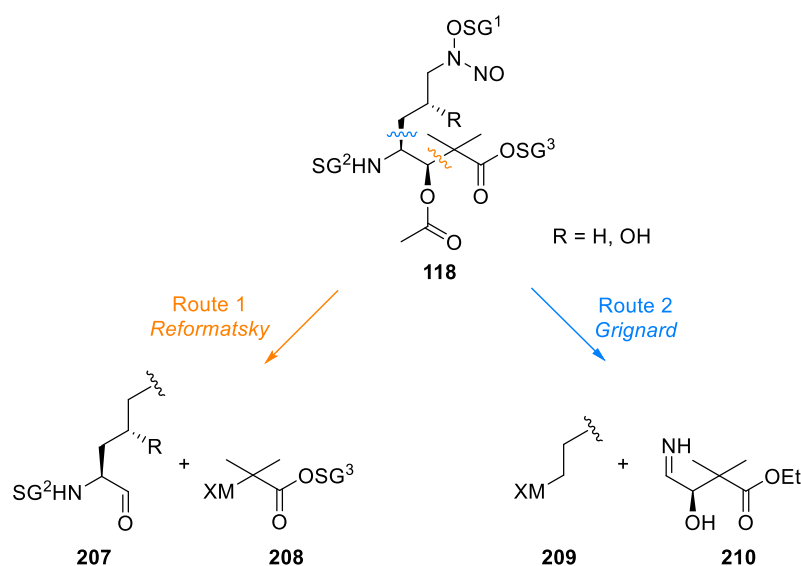


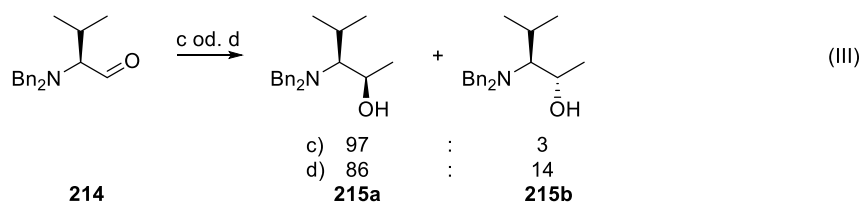
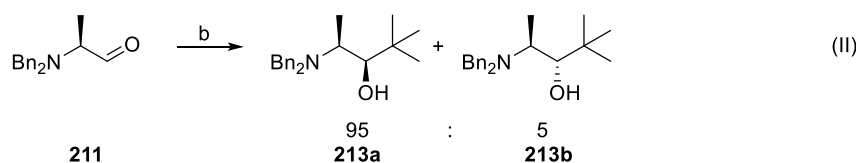
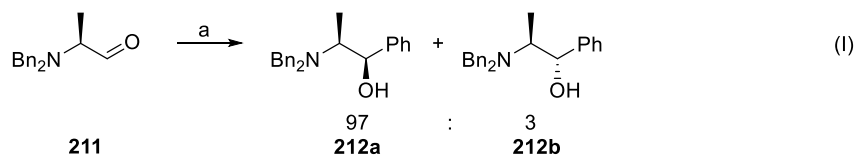
Abbildung 49: Retrosynthetische Zerlegung des Aminoalkohol-Motivs des Mittelbausteins **118** in die Synthone **207** und **208** (via Route 1) sowie **209** und **210** (via Route 2).

Die Reformatsky-Route zeichnete sich dadurch aus, dass durch Verknüpfung der Bausteine **207** mit **208** der benötigte Mittelbaustein schnell aufgebaut wurde. Nach erfolgter Reaktion waren noch eventuelle Schutzgruppen-Modifikationen an *N*- und *C*-Terminus sowie die Synthese der Nitroso-Hydroxyamino-Funktion in der Seitenkette erforderlich. Für die Synthese des Mittelbausteins von **5** (*R* = H) konnte auf die käuflich erhältliche Aminosäure Glutaminsäure zurückgegriffen werden, um den Aldehyd **207** zu erzeugen. Nachteilig an dieser Synthesestrategie war, dass für **6** (*R* = OH) die entsprechende γ -Hydroxy-Aminosäure benötigt wurde, die einer umfangreichen Synthese bedurfte.

Stereoselektive Grignard-artige Reaktionen an α -Aminoaldehyden sind zahlreich untersucht worden. So war bekannt, dass Additionen an Boc-geschützte α -Aminoaldehyde keine oder mäßige diastereofaciale Selektivität aufwiesen.^[139] Auch konnten die Aldehyde leicht racemisieren. Dagegen konnten durch Dibenzylschützungen des Amins nicht-chelat-kontrollierte Reaktionen deutlich bessere

Ergebnisse mit geeigneten organometallischen Reagenzien liefern (siehe Literaturbeispiele I-III^[140], Abbildung 50). Alternativ war auch die Trt-Schützung für eine stereoselektive metallorganische Addition an Aminoaldehyden in der Literatur beschrieben.^[141] Da der Baustein aber als Reformatsky-Spezies gekuppelt werden sollte, wurden schlechtere Diastereoselektivitäten erwartet. ANDRÉS *et al.* beschrieben an verschiedenen Aminosäurealdehyden die Additionsreaktion mit $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$ in Ausbeuten zwischen 52 – 87% und *anti/syn*-Verhältnissen zwischen 62:38 und 80:20.^[142]

nach REETZ *et al.*



nach ANDRÉS *et al.*

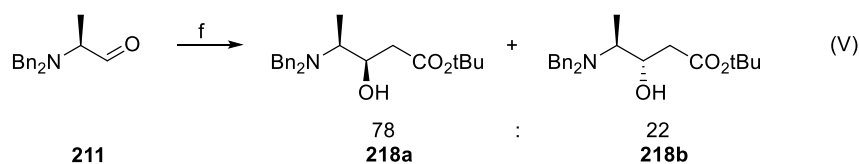
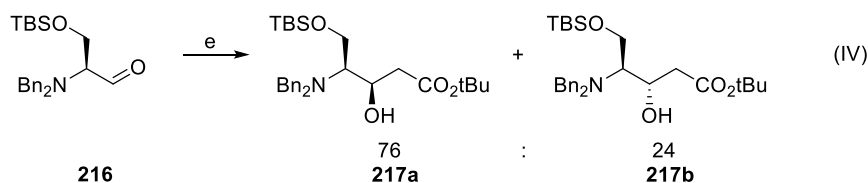


Abbildung 50: Literaturbeispiele für Additionen an *N,N*-Dibenzyl α -Aminoaldehyde, Reagenzien und Bedingungen: a) PhMgBr , Et_2O , 0 °C, 85%, b) $t\text{BuMgBr}$, Et_2O , 0 °C, 72%, c) $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{OiPr})_3$, Et_2O , 20 °C, 77%, d) CH_3Li , Et_2O , –10 °C, 81%, e) $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$, THF , 0 °C, 78%, f) $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$, THF , 0 °C, 69%.

In dieser Arbeit wurde als Aminosäure L-Glutaminsäure (**186**) verwendet (Abbildung 51). Diese wurde nach einer Vorschrift von RODRIQUEZ und TADDEI^[143] zur vierfach benzylierten Verbindung **220** umgesetzt (56%). Durch die Abschirmung der beiden *N*-Benzylschutzgruppen wurde der α -Ester in einer Reduktion

mit DIBAL-H nicht angegriffen und der Seitenkettenester selektiv zu **221** überführt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde das erhaltene Produkt **221** in einer TIPS-Schützung umgesetzt. Mit der Wahl der TIPS-Schutzgruppe wurde eine sterisch-abschirmende Schutzgruppe gewählt, die eine mögliche Chelatisierung unterdrücken sollte. Anschließend erfolgte Reduktion des α -Aminosäureesters **222** mit LiAlH_4 zum Aminoalkohol **223** in 90% Ausbeute. **223** wurde anschließend zum α -Aminoaldehyd oxidiert. Dabei zeigte sich, dass eine Dess-Martin-Oxidation (DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , in Anlehnung an Lit.^[144]) den Aldehyd innerhalb von 2 Stunden bei 0 °C lieferte, allerdings war die Rohsubstanz stark verunreinigt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des α -Aminoaldehydes zeigte spontane Zersetzung, wenngleich die vorherige Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie einen definierten Produkt-Spot zeigte. Die Parikh-Döring-Oxidation von Verbindung **223** (Pyridin x SO_3 , NEt_3 , DMSO, nach Lit.^[145]) lieferte innerhalb von 10 – 45 Minuten den gewünschten Aldehyd **224**. Die Reaktion lief nicht reproduzierbar ab, weshalb Rohspektren zum Teil akzeptable Reinheiten, teilweise aber auch starke Verunreinigungen zeigten. Eine deutlich bessere Alternative war die Swern-Oxidation, die Verbindung **224** in akzeptabler Reinheit und in guten Ausbeuten (94%) lieferte. Der SiO_2 -labile Aldehyd **224** wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt, um eine mögliche Racemisierung oder Zersetzung durch Lagerung zu vermeiden. Die Synthese des Reformatsky-Reagenzens ausgehend von **226** erfolgte nach GAUDEMAR^[146] und wurde anschließend nach KNOCHEL^[147] mit LiCl titriert. Erste Versuche haben gezeigt, dass bei der Zugabe des Metallorganyls zur stark gekühlten Aldehydlösung (–78 °C, THF oder Et_2O) dieses sofort fest wurde und nicht abreagieren konnte. Eine Steigerung der Reaktionstemperatur auf –10 °C bis 0 °C ermöglichte es diese Problematik zu umgehen und eine dennoch ausreichende Kühlung zur Kontrolle zuzulassen. In der Reaktionskontrolle konnte aber bereits die Bildung der beiden Diastereomere per Dünnschichtchromatographie gesehen werden. Sowohl die Herstellung des Aldehyds **224** aufgrund der Racemisierungsproblematik, als auch die Synthese der Reformatsky-Spezies sollte dabei möglichst frisch erfolgen. So zeigte eine gut gekühlte Reformatsky-Suspension nach 6 Tagen Lagerung bei einer erneuten Titration mit trockenem LiCl den charakteristischen Farbumschlag von braun nach farblos. Ein Umsatz mit frischem Aldehyd **224** führte aber zu einem unsauberen Reaktionsverlauf und Nebenproduktbildung.^[148] Die beiden Diastereomere von Verbindung **225** konnten aus dem Rohprodukt auch nach mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung nicht zufriedenstellend getrennt werden. Für analytische Zwecke konnten zwar wenige Fraktionen der reinen Diastereomere isoliert werden, die Hauptfraktion lag jedoch co-eluiert vor. Aufgrund der Schutzgruppen-bedingten Apolarität konnte keine Auftrennung mittels Hochdruckchromatographie an einer C18-Säule durchgeführt werden.

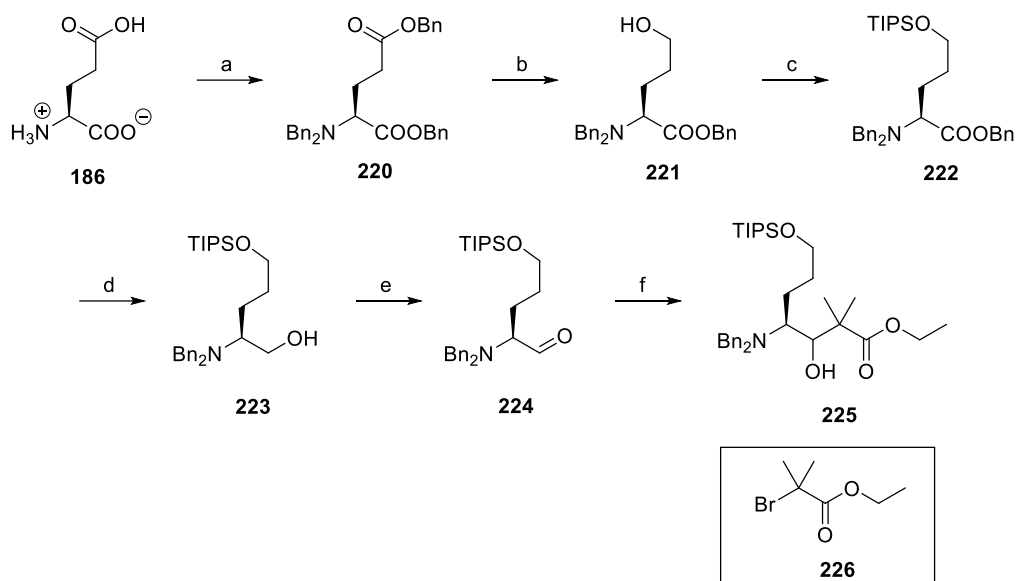


Abbildung 51: Synthese von Verbindung **225** aus L-Glutaminsäure (**186**), Reagenzien und Bedingungen: a) BnBr , K_2CO_3 , NaOH , H_2O , rf, 56%, b) DIBAL-H, THF, -10°C , 71% c) TIBPSCI, Imidazol, DMF, 90%, d) LiAlH_4 , THF, 0°C , 90%, e) $(\text{COCl})_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 94%, f) i) **226**, Zn, LiBr, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, Et_2O , ii) **224**, Et_2O , -10°C , 25%.

Daher wurde im nächsten Schritt die Polarität durch Abnahme von Schutzgruppen reduziert, um eine Auftrennung zu ermöglichen (Abbildung 52).

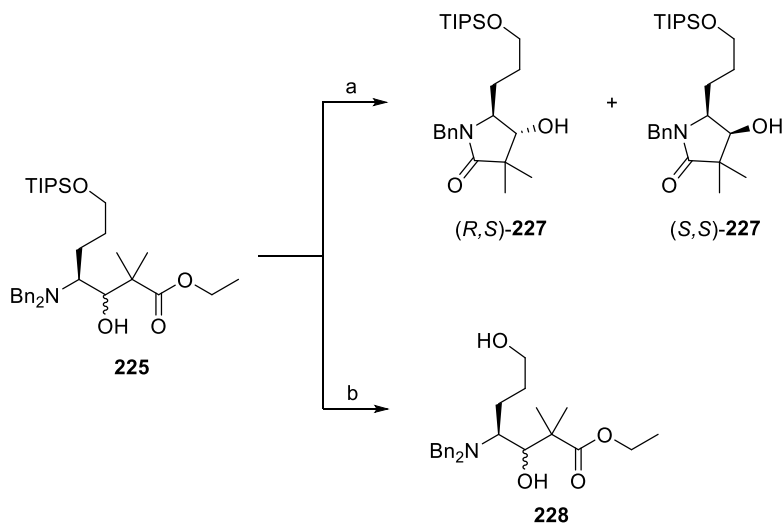


Abbildung 52: Entschützungen zur Trennung des Diastereomerengemisches **225**, Reagenzien und Bedingungen: a) Pd/C (10%), H_2 , AcOH, EtOAc, **(R,S)-227** 29%, **(S,S)-227** 16%, b) TBAF, 4\AA MS, THF, 56%.

So wurde zunächst die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen versucht. In der Literatur fanden sich dazu Beispiele unter Verwendung des Pearlman-Katalysators ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)^[149,142,150]. Der Ansatz nach einer Vorschrift von ZHU und BUCHWALD^[149] ($\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%), H_2 , CH_3OH) zeigte auf der Dünnschichtchromatographie die Bildung vieler Nebenprodukte. Eine

Auftrennung des Gemisches in Unterfraktionen lies aufgrund der ^1H -NMR Spektren eine teilweise Benzylentschützung, zusammen mit einer partiellen TIPS-Entschützung vermuten (siehe dazu Lit.^[151]). $\text{Pd}(\text{OH})_2$ wurde daher als Hydrierkatalysator verworfen. Um eine vollständige Benzylentschützung zu erhalten, wurde häufig Säure in der Literatur zugesetzt.^[152] So wurde als nächstes die hydrogenolytische Entschützung mit Pd/C (10%) und AcOH in EtOAc durchgeführt. Als Hauptfraktionen konnten aus dem Rohprodukt zwei Verbindungen isoliert werden. Beide zeigten im ^1H -NMR-Spektrum sowohl eine zu tiefem Feld verschobene CH_2 -Gruppe an, als auch die entsprechenden aromatischen Protonen einer Benzylgruppe. Daneben fehlten sowohl das Quartett als auch das Triplet der OCH_2CH_3 -Gruppe. Daher wurde die Struktur den Verbindungen (*R,S*)-**227** und (*S,S*)-**227** zugeordnet, die aus dem nucleophilen Angriff des mono-benzylierten Zwischenproduktes auf die Estercarbonyl-Gruppe resultierten. Im Vergleich dazu berichtete die Lit.^[153] bei der Pd -katalysierten Hydrierung unter Säurezusatz von einer Cyclisierung, die erst unter Rückfluss-Bedingungen in $3\text{M HCl}_{(\text{aq})}$ stattfand. Nichtsdestotrotz konnten die beiden Diastereomere auf dieser Stufe chromatographisch getrennt werden und konnten als Hilfsmittel zur indirekten Bestimmung der Konfiguration des Alkohols in Verbindung **225** herangezogen werden. Die relative Stereokonfiguration der Diastereomere wurde mittels 1-dimensionaler NOESY-Differenz-Messungen (H-4 und H-5) bestimmt. Das Hauptdiastereomer zeigte keine Korrelation zwischen dem α -H der ehemaligen (*S*)-Aminosäure und dem benachbarten Proton, wodurch die Konfiguration zu (*4R,5S*) bestimmt werden konnte. Beim Nebendiastereomer wurde eine Korrelation der beiden Protonen erhalten, was eine (*4S,5S*)-Konfiguration implizierte. Beim Hauptdiastereomer war das NOESY-Experiment bei dem Einstrahlen auf das $\text{CH}(\text{OH})$ -Signal bei 3.77 ppm nicht aussagekräftig, da dieses Signal mit den SiOCH_2 -Protonen der Seitenkette (3.74 ppm) überlappte. Aufgrund der Kreuzexperimente von Haupt- und Nebenverbindung waren genug Indizien für eine sichere Zuordnung gegeben.

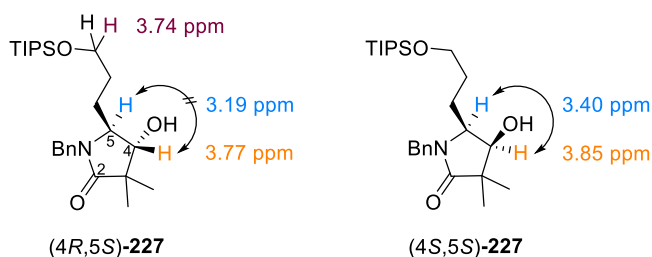
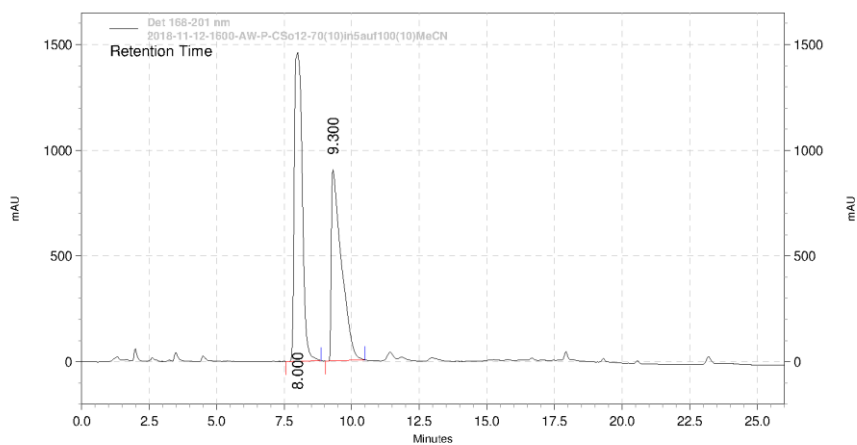


Abbildung 53: 1D-NOESY-DIFF-Untersuchung von Haupt- und Nebenverbindung **227** zur Konfigurationsbestimmung.

Da die Benzylentschützungs-Versuche jedoch keine Lösung zur präparativen Trennung der Diastereomere von **225** brachte, wurde parallel eine Entschützung der Silylgruppe mit TBAF unter Verwendung von 4\AA Molsieb vorgenommen (Abbildung 52, Reaktionsbedingung b). Nach Aufarbeitung blieb auch hier eine Trennung mittels manueller Säulenchromatographie erfolglos. Jedoch lies nun die

Polarität eine Analyse mittels HPLC an einer C-18-Säule zu (Abbildung 54). Beide Peaks waren mit relativ geringem Retentionszeitunterschied Basislinien-getrennt.



Det 168-201 nm

Results

Pk #	Time	Area	Height	Area Percent
1	8.000	30450854	1461574	56.583
2	9.300	23365802	904796	43.417

Totals		53816656	2366370	100.000
---------------	--	----------	---------	---------

Abbildung 54: HPLC-Chromatogramm des Diastereomergemisches **228** nach TIPS-Entschützung.

3.2.6 Synthese des Mittelbausteins via Grignard-Reaktion

Parallel zu den Versuchen der Reformatsky-Route wurde im Rahmen dieser Arbeit eine zweite Route untersucht, bei der das Amino-Stereozentrum durch 1,2-Induktion des (*R*)-OH-Stereozentrums aufgebaut wurde (Abbildung 55). Diese Route sollte einen Zugang zu dem Mittelbaustein **118** für gleichzeitig beide Naturstoffe JBIR-141/142 **5/6** liefern. Eine Möglichkeit sowohl die gesättigte Seitenkette des JBIR-141 (**5**) als auch die Alkoholfunktionalität in JBIR-142 (**6**) zu erhalten war die Einführung der Seitenkette mit einer terminalen Doppelbindung. Die Einführung der Allylkette erfolgte über Addition an den Aldehyd **233**. Dabei sollte selektiv das *syn*-Produkt **232** aufgebaut werden, da durch S_N-artige Substitution zum Amin das benötigte (*S,R*)-Motiv erhalten werden sollte. Die Aldehyd-Zwischenstufe **233** wurde wiederum aus dem geschütztem (*R*)-Pantolacton (**234**) erhalten. Im Vergleich zur Reformatsky-Route waren für den Aufbau des Mittelbausteins zwar mehr Reaktionsschritte erforderlich, jedoch zeichnete sich die Grignard-Route dadurch aus, dass der Unterschied zwischen dem Mittelbaustein für **5** und dem Mittelbaustein für **6** erst sehr spät zu tragen kam und alle Stufen bis dahin für beide Naturstoffe genutzt werden können.

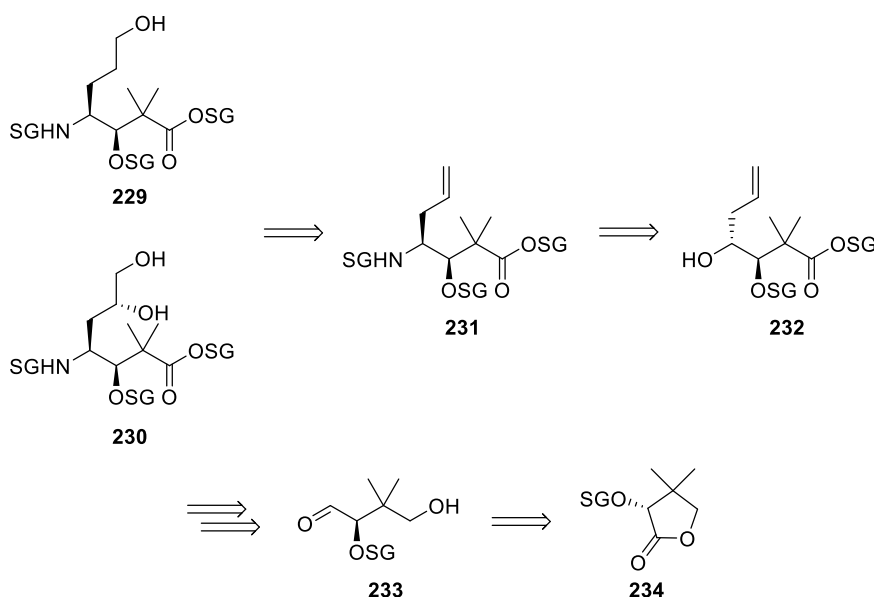


Abbildung 55: Retrosynthetische Zerlegung des Mittelbausteins **118** via Grignard-Route.

Der Syntheseplan (Abbildung 56) begann mit der Suche einer geeigneten Schutzgruppe sowie der Reduktion zur Aldehyd-Verbindung **233**. Unter geeigneten Bedingungen sollte mittels Grignard-Reaktion Verbindung **232** erzeugt werden. Der sekundäre Alkohol wurde über die Stufe des Azids **236** durch Reduktion zum Amin umgesetzt. Es erfolgte die Schützung desamins und die Entschützung des primären Alkohols unter Bildung der Verbindung **237**. Oxidation des Alkohols zur Säure sowie Bildung des *t*Bu-Esters (siehe dazu Kapitel 3.2.4) lieferten Verbindung **238**. Damit sollte zum einen Verbindung

239 über Hydroborierung (z.B. Lit.^[154]) und Verbindung **242** mittels Sharpless-Dihydroxylierung (z.B. Lit.^[155,156]) zugänglich sein. Nach Synthese der Seitenkettenaldehyde **240** und **243** sollten die Diimid-*N*-Oxide **241** und **244** erzeugt werden, die entsprechend Kapitel 3.2.4 entschützt und mit den anderen Bausteinen verknüpft werden sollten.

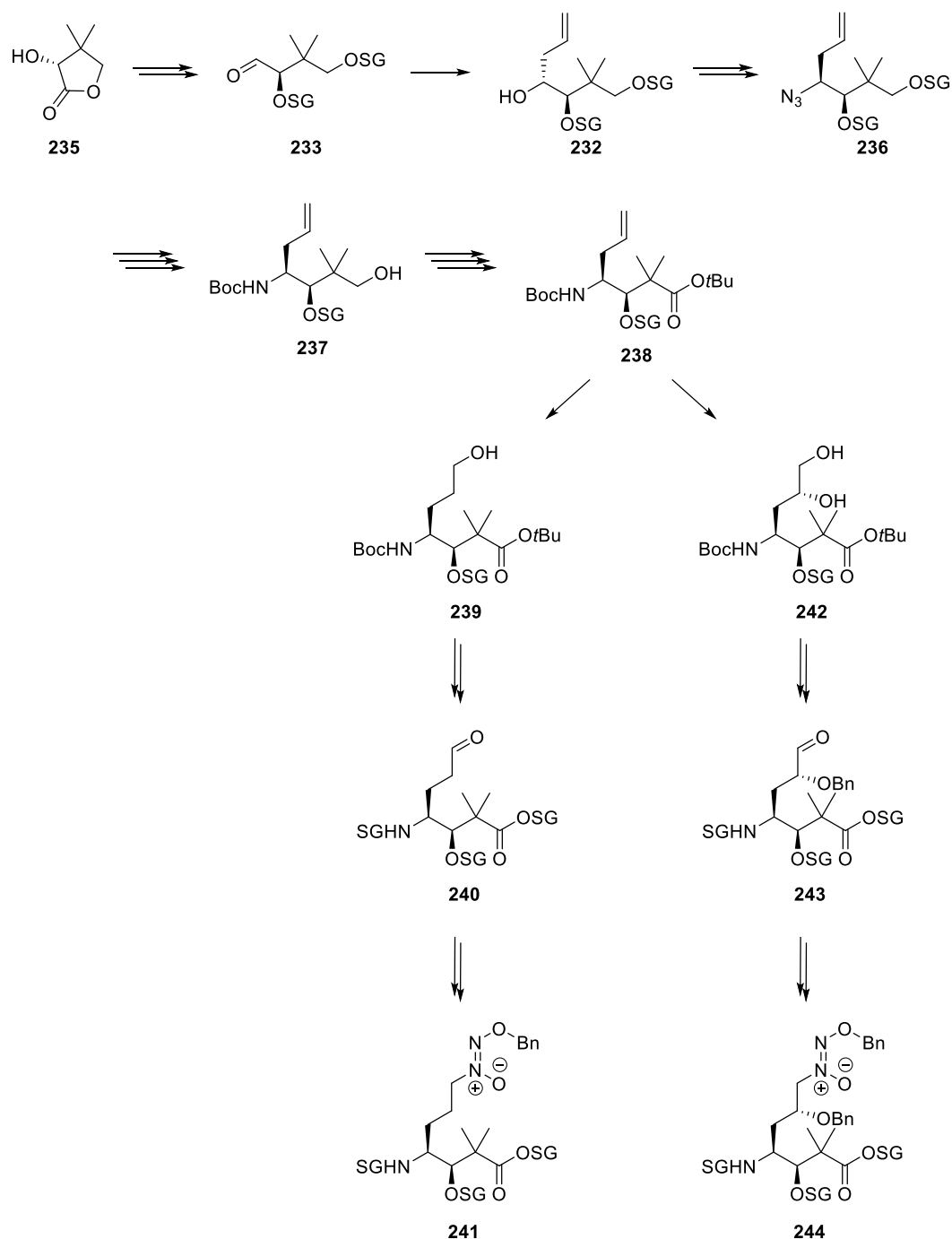
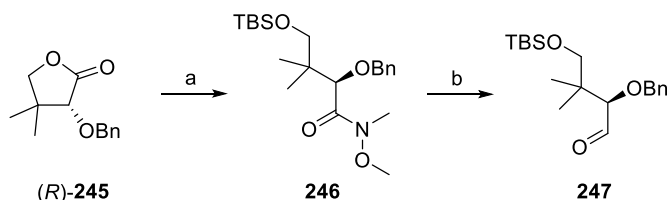


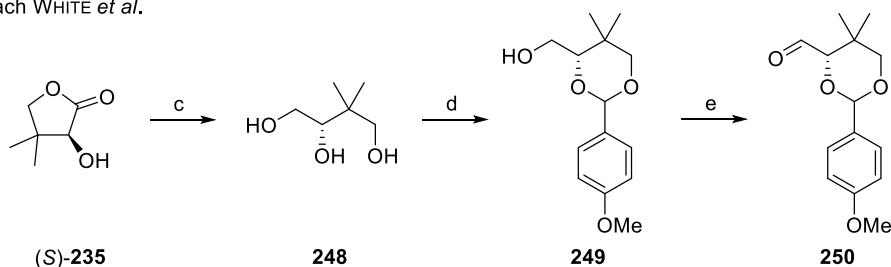
Abbildung 56: Geplante Vorwärts-Synthese der Mittelbausteine **241** und **244** via Grignard-Route.

Die Reduktion des benzylgeschützten (*R*)-Pantolactons **245** zum Aldehyd wurde über verschiedene Wege in der Literatur beschrieben (Abbildung 57). Z.B. wurde nach GREGSON und THOMAS^[157] der Ring zum Weinrebamid geöffnet und der primäre Alkohol TBS-geschützt. Dabei wurde **246** nur in einer mäßigen Ausbeute von 30% erhalten, 48% des Edukts konnten wiedergewonnen werden. Das Weinrebamid wurde in mäßigen 45% Ausbeute zum Aldehyd **247** reduziert und stellte aufgrund der schlechten Ausbeuten keinen guten Zugang zum Mittelbaustein dar. In der zweiten häufig verwendeten

nach GREGSON und THOMAS



nach WHITE *et al.*



nach TLAIS *et al.*

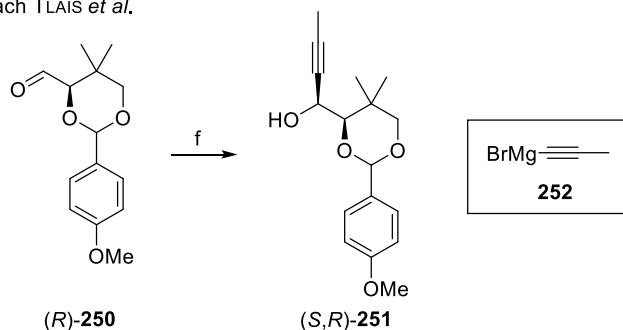


Abbildung 57: Synthese des Aldehydes **247** nach GREGSON und THOMAS, Reagenzien und Bedingungen: a) i) MeONHMe \times HCl, Benzol, AlMe₃, 0 °C \rightarrow RT, 2 h, ii) (*R*)-**245**, RT, 1 h, iii) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, DMAP, TBAI, RT, 1 h, 30% (48% wiedergewonnenes Edukt), b) DIBAL-H, -78 °C, 45%, c) LiAlH₄, THF, 0 °C \rightarrow rf, 6 h, 68%, d) *p*-Anisaldehyd Dimethyl Acetal, PPTS, CH₂Cl₂, 78%, e) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C \rightarrow RT, 96%, f) **252**, THF, 0 °C \rightarrow RT, 40% über 2 Stufen.

Synthesestrategie z.B. nach WHITE *et al.*^[158] wurde das ungeschützte Pantolacton (**235**) mittels LiAlH₄ zum Triol **248** reduziert, mittels *p*-Anisaldehyd Dimethyl Acetal als 1,3-Diol **249** geschützt. Der primäre Alkohol in **249** wurde anschließend unter Swern-Bedingungen zu **250** oxidiert. Nach TLAIS *et al.* war bekannt, dass (*R*)-**250** mit Prop-1-ynylmagnesiumbromid (**252**) nicht unter Chelat-Kontrolle reagierte. Es wurde dagegen im Verhältnis 3:1 das Felkin-Anh-Produkt (*S,R*)-**251** gebildet.^[159]

So wurde in dieser Arbeit versucht, das durch direkte Reduktion erhältliche Lactol zu verwenden und eine stereoselektive Addition zu entwickeln. Dabei sollte die Schutzgruppe am (*R*)-Stereozentrum möglichst klein gewählt werden um eine Chelatisierung zuzulassen. So wurde (*R*)-Pantolacton (**235**) zunächst mit TMSCl in einer Standardvorschrift mit Imidazol in DMF zu **253** in mäßigen 68% Ausbeute umgesetzt (Abbildung 58). Alternativ lief die Schützungsreaktion mit TMSCl und Triethylamin in THF^[160] mit guten 83% ab. Die Reduktion mit DIBAL-H wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, wobei bereits nach 15 Minuten neben dem erwarteten polaren Spot (R_f 0.18) eine zweite Spezies gebildet wurde (R_f 0.60). Obwohl nach insgesamt 25 Minuten Reaktionszeit noch Edukt nachweisbar war, wurde der Ansatz abgebrochen, um die weitere Bildung des Nebenproduktes zu unterbinden. Aufarbeitung und Säulenchromatographie ergab neben dem rückgewonnenen Edukt (4%) zwei Verbindungen. Die Hauptfraktion stellte das gewünschte Produkt dar, welches im ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) ein deutliches Tautomerieverhalten zeigte. Haupt- und Nebenisomer konnten den cyclischen Strukturen **254a** und **254c** zugeordnet werden, der offenkettige Aldehyd **254b** wurde nicht beobachtet. Die Nebenfraktion zeigte im NMR einen Signalsatz und wies kein Tautomerieverhalten auf, die TMS-Gruppe war vorhanden. Im ^{13}C -NMR lag das Signal im tiefsten Feld bei 98.3 ppm und wies darauf hin, dass keine Carbonylgruppe vorhanden ist. Die Auswertung der 2-dimensionalen Spektren sowie die Beobachtung, dass es sich um eine gleichzeitig mit der Reduktion stattfindende Nebenreaktion handelte, liesen auf Struktur **256** schließen. Grundsätzlich war eine Migration der Silyl-Schutzgruppe hin zum anomeren Proton aufgrund der höheren Acidität ungewöhnlich. Ein Grund hierfür war wahrscheinlich die Labilität der Schutzgruppe, die somit die sterisch weniger anspruchsvolle Position einnahm (siehe dazu Lit.^[161]). Trotz der schlechten Ausbeute des Lactols wurde die Reaktion mit der Grignard-Verbindung durchgeführt. Dabei zeigte sich in den ersten Versuchen ein sehr langsamer Reaktionsablauf bei niedrigen Temperaturen ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$). Auch zeigte sich ein vollständiger Reaktionsumsatz erst mit 4 Äquivalenten Allylmagnesiumchlorid. Der beste Ansatz brachte das Diastereomerengemisch (Verhältnis 1:2.75) in 74% Ausbeute, jedoch gestaltete sich deren chromatographische Trennung schwierig. Aufgrund der zahlreichen Probleme wurde die TMS-Schutzgruppe für weitere Untersuchungen verworfen.

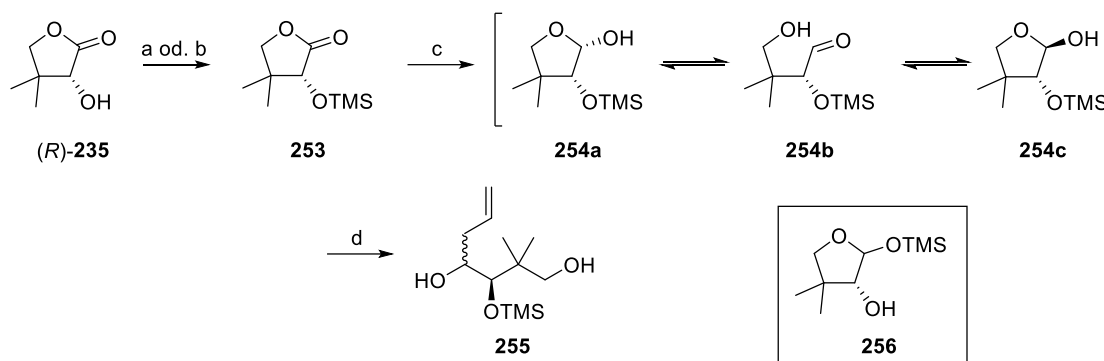


Abbildung 58: Synthese des TMS-geschützten Triols **255**, Reagenzien und Bedingungen: a) TMSCl, Imidazol, DMF, 68%, b) TMSCl, NEt₃, THF, 83%, c) DIBAL-H, Toluol, –78 °C, 46% **254**, 15% **256**, 4% zurückgewonnenes Edukt, d) Allylmagnesiumchlorid, CH₂Cl₂, –70 °C, Diastereomer 1 19%, Diastereomer 2 55%.

Auch wenn größere OH-Schutzgruppen am Pantolacton wahrscheinlich zu einer schlechteren Chelat-Bildung bei der Addition führten, wurde die gleiche Reaktionssequenz zunächst mit der TIPS-Schutzgruppe durchgeführt, um möglichst beide Diastereomere sauber zu erhalten und eine Aufklärung der Konfiguration der Diastereomere durchführen zu können (Abbildung 59). Sowohl die Schutzungsreaktion als auch die Reduktion fanden in sehr guten Ausbeuten statt (90 bzw. 93%). Eine Schutzgruppenmigration wurde mit dem sterisch anspruchsvolleren, aber auch stabileren Silyl-Derivat

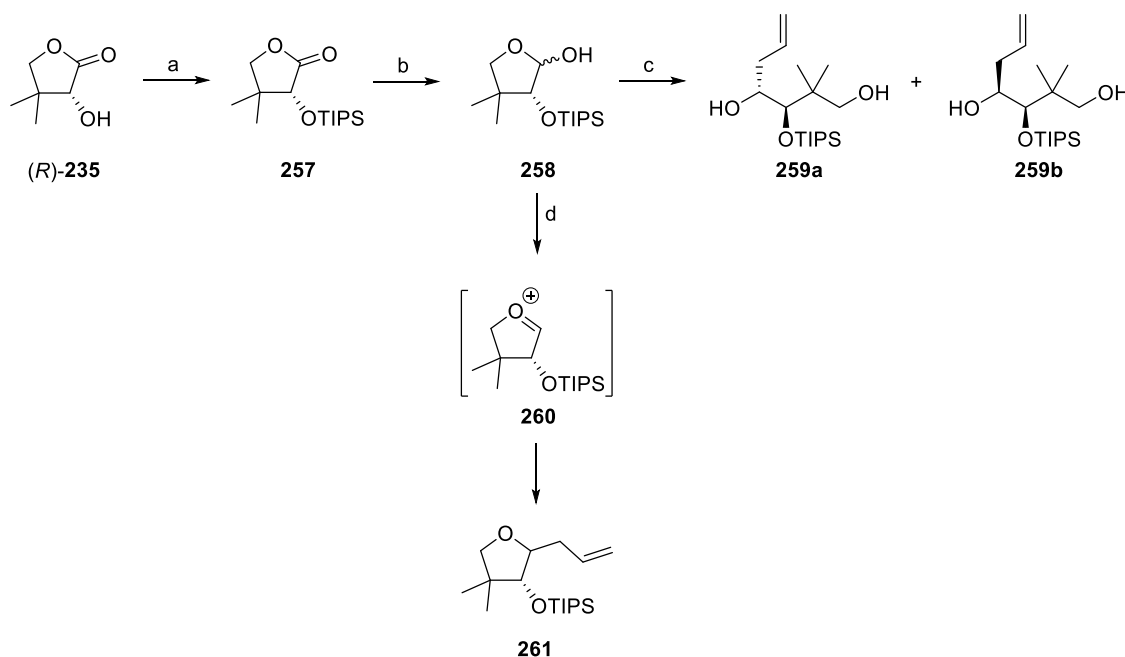


Abbildung 59: Synthese des Triols **259** via TIPS-Schutzgruppe, Reagenzien und Bedingungen: a) TIPS-Cl, Imidazol, THF, 90%, b) DIBAL-H, Toluol, –78 °C, 93%, c) Allylmagnesiumchlorid, THF, –70 °C → RT, 88%, d) Allyltrimethylsilan, TiCl₄, CH₂Cl₂, –70 °C, 46%.

nicht beobachtet und zeigte, dass es sich bei der TMS-Gruppe um einen Ausnahmefall handelte. Die TIPS-geschützte Verbindung wurde mit 4 Äquivalenten des Grignard-Reagenzes vollständig umgesetzt und der gewünschte Allylalkohol in 88% Ausbeute erhalten. Beide Diastereomere konnten mittels Säulenchromatographie getrennt werden (Verhältnis der isolierten Verbindungen ca. 1:7). Eine

ebenfalls versuchte Sakurai-Reaktion ausgehend von **258** mit Allyltrimethylsilan und TiCl_4 brachte an dieser Stelle nicht die gewünschte Allylierungsreaktion, sondern Lewis-Säure-vermittelte Substitution^[162] via Oxazoloniumion **260** und Produkt **261** wurde erhalten. Dadurch wurde eine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses durch Einsatz von chelatisierenden Lewis-Säuren am Lactol ausgeschlossen.

Um die Konfiguration des neuen Stereozentrums in beiden Diastereomeren aufzuklären, wurde zunächst mit der Hauptverbindung des Triols eine selektive TBS-Schätzung des primären Alkohols durchgeführt, um die sekundäre OH-Funktion jeweils mit (*S*)- und (*R*)-Mosher'säure zu verestern. Sowohl mit der Säure^[163] als auch mit dem Säurechlorid^[164] schlugen, vermutlich aufgrund von sterischer Abschirmung, die Veresterungen fehl.

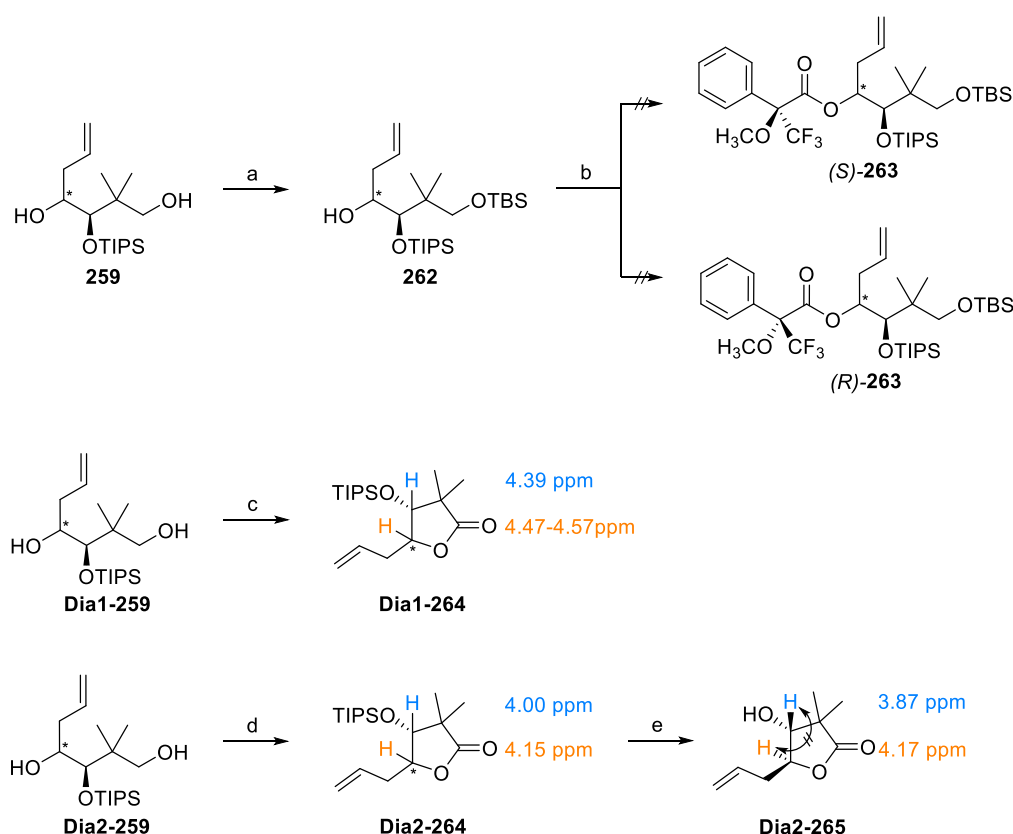


Abbildung 60: Versuchte Konfigurationsbestimmung am TIPS-geschützten Hauptdiastereomer **259**,
 Reagenzien und Bedingungen: a) TBSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 , 91%, b) (*S*)- bzw. (*R*)-Mosher'säure, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , oder (*S*)- bzw. (*R*)-Mosher'säurechlorid, Pyridin, CH_2Cl_2 , c) TEMPO/BAIB, CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 13%, d) TEMPO/BAIB, CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 91%, e) TBAF, 4 Å MS, THF, 82%.

Alternativ wurde sowohl Haupt- als auch Nebendiastereomer separat in einer TEMPO/BAIB-Oxidation am primären Alkohol zur Säure umgesetzt. Es trat sofortige Cyclisierung zu den Verbindungen **264** ein. Da mehrfache säulenchromatographische Aufreinigung zur Abtrennung der Oxidationsreagenzien beim ersten Diastereomer nötig war, wurden lediglich 13% des Lactols erhalten. Diastereomer 2 bereitete keine Aufreinigungsprobleme und konnte in 91% Ausbeute erhalten werden. Eine Analyse mittels 1-dimensionaler NOESY-Experimente, wie unter Abschnitt 3.2.5 beschrieben, konnte aufgrund der eng beieinander liegenden Signale (ca. 0.08 ppm und ca. 0.15 ppm Unterschied) der entsprechenden Protonen nicht durchgeführt werden. Da das Lactol des zweiten Diastereomers in ausreichender Menge vorhanden war, wurde zu analytischen Zwecken die TIPS-Entschützung zu **Dia2-265** mit TBAF durchgeführt. Bei Verbindung **Dia2-265** lagen die beiden gekennzeichneten Protonen für eine NOESY-Analyse ausreichend weit auseinander. Diese zeigte, dass beide Protonen des zweiten Diastereomers, des Hauptprodukts der Grignard-Reaktion, auf unterschiedlichen Seiten des Rings lagen. Im Umkehrschluss war das ein Hinweis, dass das Hauptdiastereomer in (*S,R*)-Konfiguration vorliegt, was aufgrund der räumlich stark abschirmenden Schutzgruppe erwartet wurde.

Um nun eine Induktion hauptsächlich zum gewünschten Produkt zu erhalten, wurde ein Schutzgruppenwechsel zur 2-Methoxyethoxymethyl-Schutzgruppe (MEM) durchgeführt, die eine Chelatisierung im Übergangszustand erleichtern sollte. Dazu wurde im ersten Schritt die Schützung mit MEMCl und NaH in THF in 70% Ausbeute durchgeführt. Anschließend erfolgte die Reduktion zu Verbindung **266** in 91% Ausbeute. Die Umsetzung mit dem Grignard-Reagenz wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. In THF wurde ein 48:52-Gemisch der beiden Diastereomere **267a** und **267b** erhalten. Bei der Umsetzung in anderen Lösungsmitteln wurde das Grignard-Reagenz, welches als 1M-Lösung in THF käuflich erhältlich ist, zunächst im Hochvakuum einkonzentriert bis ein gräulicher Feststoff zurückblieb und dieser im gewünschten Lösungsmittel, wenn nötig im Ultraschallbad, resuspendiert. In Toluol wurden die Diastereomere ebenfalls nur in einem Verhältnis von 48:52 isoliert. In CH₂Cl₂ wurde ein Verhältnis von 60:40 erhalten. Wenngleich das Diastereomerenverhältnis schlecht war und nicht weiter optimiert werden konnte, so zeigte sich doch zumindest, dass beide Diastereomere mittels Säulenchromatographie gut trennbar waren. Beide Verbindungen **267a** bzw. **267b** wurden separat durch Oxidation des primären Alkohols mit TEMPO und BAIB zu den Lactonen **268a** bzw. **268b** umgesetzt. Mittels 1-dimensionaler NOE-Differenz-Experimente konnten beide Verbindungen stereochemisch aufgeklärt werden. So wurde die Hauptverbindung, das zuerst eluierte Diastereomer (Diastereomer 1, R_f 0.34 CH/EtOAc 1:3), eindeutig als gewünschtes (*R,R*)-Produkt **268a** identifiziert, da ein NOE zwischen H-4 und H-5 beobachtet werden konnte. In Übereinstimmung dazu wurde zwischen H-4 und H-5 des zweiten Diastereomers kein NOE beobachtet und dieses auf die (*S,R*)-Verbindung **268b** (Diastereomer 2, R_f 0.21 CH/EtOAc 1:3) zurückgeführt. Ausgehend von **267a** wurde

der primäre Alkohol selektiv mit TBSCl zu **269** umgesetzt und in einer Mitsunobu-Reaktion mit DPPA das Azid **270** hergestellt. Anschließend erfolgte eine Staudinger-Reduktion mit PPh_3 und H_2O in THF die Bildung von **271** in 87% Ausbeute. Alternativ lieferte die Reduktion mit LiAlH_4 in THF ($0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) eine Ausbeute von lediglich 63%. Das Amin wurde mit Boc_2O in ersten Testansätzen mit NEt_3 in CH_3OH umgesetzt und in einer verbesserungswürdigen Ausbeute von 65% zu **272** geschützt. Die nachfolgende TBS-Abspaltung mit TBAF erfolgte in 86% Ausbeute zu **273**.

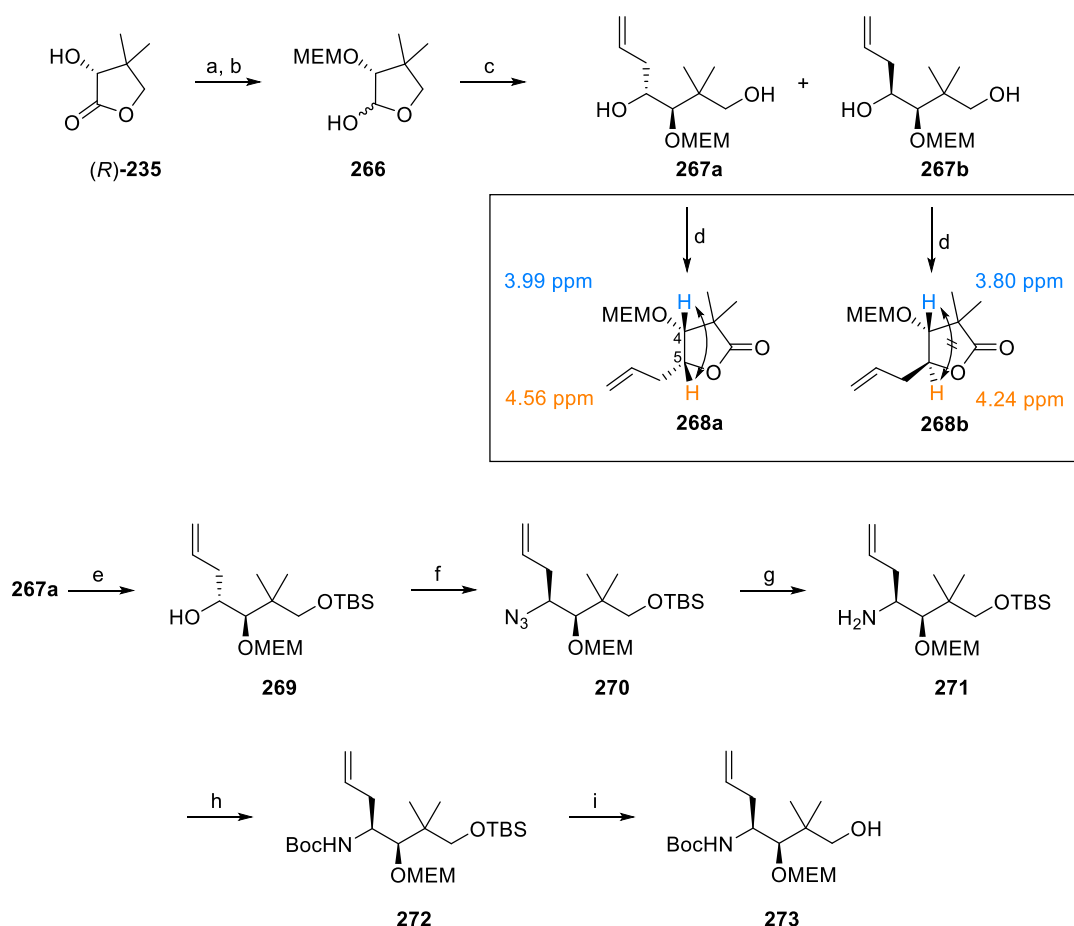


Abbildung 61: Synthese des (S,R)-Amins **273** via Grignard-Route mittels MEM-Schutzgruppenstrategie, Reagenzien und Bedingungen: a) MEMCl , NaH , THF, 70%, b) DIBAL-H , THF, 91%, c) Allylmagnesiumchlorid, CH_2Cl_2 , **267a** 49%, **267b** 32%, d) BAIB, TEMPO, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, **268a** 45%, **268b** 54%, e) TBSCl , Imidazol, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 80%, f) PPh_3 , DEAD, DPPA, THF, 57%, g) PPh_3 , THF/ H_2O , 87%, h) Boc_2O , NEt_3 , CH_3OH , 65%, i) TBAF, THF, 86%.

Aus zeitlichen Gründen konnten die nachfolgenden Schritte die zur Fertigstellung des kupplungsfähigen Bausteins nötig wären, nicht durchgeführt werden. Dabei handelt es sich zunächst um die Oxidation zur Carbonsäure (z.B. nach $\text{Lit}^{[165]}$) und anschließend um die Schützung zum *t*Bu-Ester **274** (vgl. $\text{Lit}^{[166]}$). Verbindung **274** kann sowohl zu **275** hydroboriert werden ($\text{Lit}^{[154]}$) oder mittels Sharpless-Hydroxylierung zu **276** umgesetzt werden ($\text{Lit}^{[155]}$). **275** soll anschließend zum Aldehyd **277** umgesetzt

(z.B. via DMP-Oxidation^[167]) und die Hydroxy-Nitrosoamino-Verbindung **278** erzeugt werden (Lit^[168,68]). Nach Benzylschützung kann die MEM-Schutzgruppe am sekundären Alkohol entfernt (Lit^[169]) und durch die benötigte Acetylgruppe^[170] ersetzt werden. Nach Boc-Entschützung und Kupplung mit dem Oxazolinon-Baustein kann die *t*Bu-Schutzgruppe am C-Terminus abgenommen und mit dem β -Ketobaustein gekuppelt werden. TBAF-Cyclisierung zu **283** und Benzylentschützung soll den Naturstoff **5** liefern.

Analog dazu soll der primäre Alkohol in Verbindung **276** selektiv zum Aldehyd oxidiert (vgl Lit^[166]) und der sekundäre Alkohol benzylgeschützt werden. Anschließend sollten auch hier die Reaktionsschritte für analog durchgeführt werden, und so der Naturstoff **6** erhalten werden.

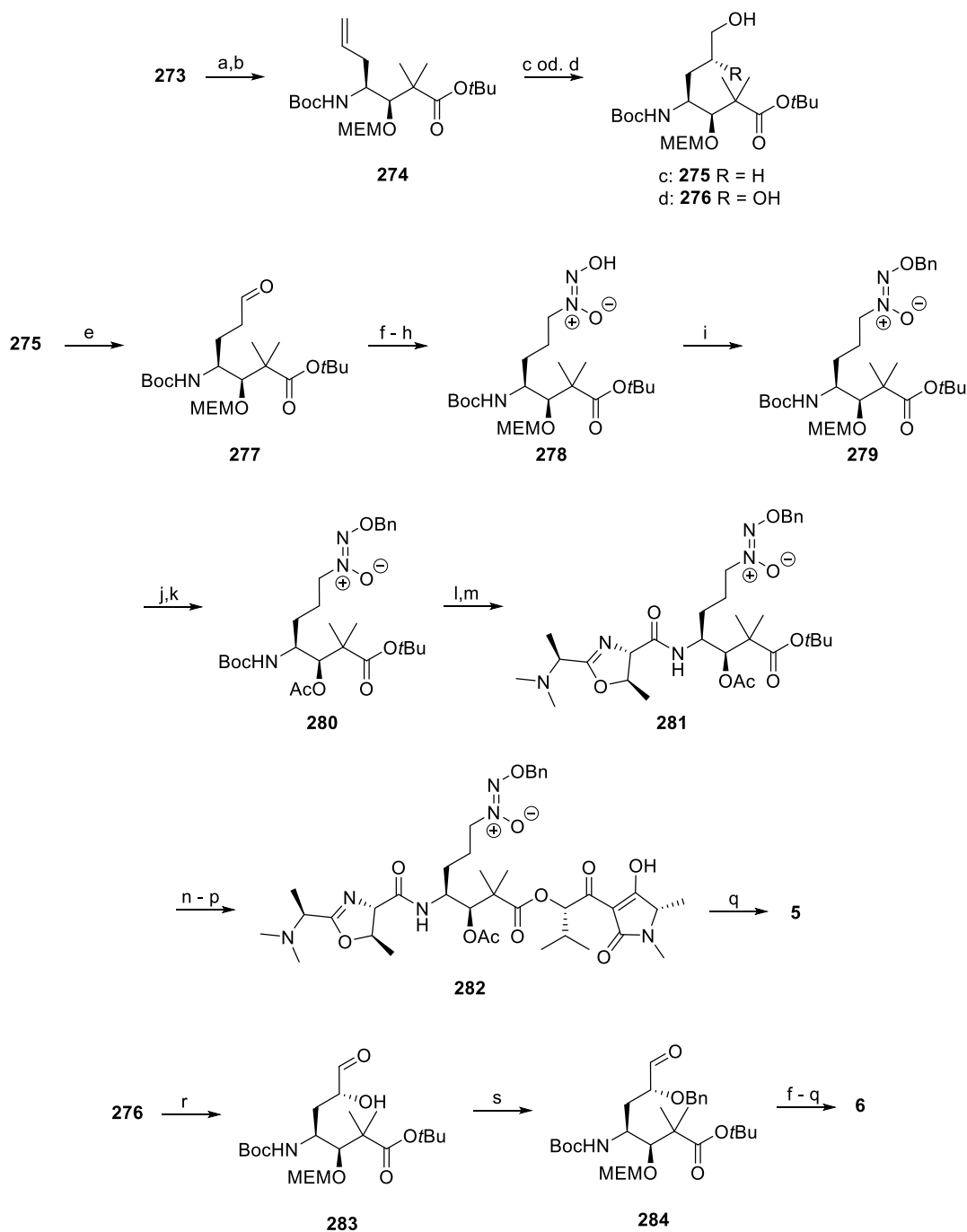


Abbildung 62: geplante Syntheseschritte für Naturstoff **5** bzw. **6**, a) TEMPO, BAIB, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, b) Boc_2O , DMAP, $t\text{BuOH}$, c) 9-BBN, THF, dann NaHCO_3 , H_2O_2 , d) $(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$, OsO_4 , K_2CO_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, e) DMP, CH_2Cl_2 , f) $\text{H}_2\text{NOH} \times \text{HCl}$, Pyridin, EtOH , g) NaBH_3CN , CH_3OH , HCl , $\text{pH} < 3$, h) BuONO , NH_3 (g), EtOH , i) BnBr , NEt_3 , EtOAc , j) ZnBr_2 , CH_2Cl_2 , k) AcCl , DMAP, Pyridin, l) TFA, CH_2Cl_2 , m) **202**, EDCI, HOBT, DIPEA, CH_2Cl_2 , n) TFA, CH_2Cl_2 , o) **119**, EDCI, DIPEA, THF, p) TBAF, THF, q) Pd/C, H_2 , EtOAc , r) TEMPO, BAIB, CH_2Cl_2 , s) BnBr , NaH, THF, TBAI.

4. Résumé und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es neue Synthesewege zu den Tetramsäuren Caldoramid (**4**), JBIR-141 (**5**) und JBIR-142 (**6**) aufgrund ihrer vielversprechenden Bioaktivitäten zu erarbeiten^[46,69]. Diese stellen bedingt durch ihre hohe Dichte an unterschiedlichen funktionellen Gruppen, wie im Fall von **5** und **6**, oder durch ihre hohe Anzahl an *N*-methylierten Peptidbindungen im Fall von **4** synthetisch anspruchsvolle Naturstoffe dar. Der Naturstoff Caldoramid (**4**) ist ein Vertreter der Klasse der peptidischen 3*O*-Methyltetramate und strukturell verwandt mit den Naturstoffen Belamid (**52**) oder Dolastatin 15 (**55**), wobei vor allem zu letzterem verschiedene Synthesewege in der Literatur beschrieben sind, die auf der Verknüpfung einzeln aufgebauter Fragmente basieren.^[72,73] Im Unterschied dazu wurde in dieser Arbeit eine Strategie erarbeitet, bei der ähnlich einer Festphasenpeptidsynthese der Aufbau des Gesamtsystems direkt am Kern, dem 3*O*-Methyltetramat, hin zur *N*-terminalen *N,N*-Dimethylalanin-Aminosäure stattfinden sollte.

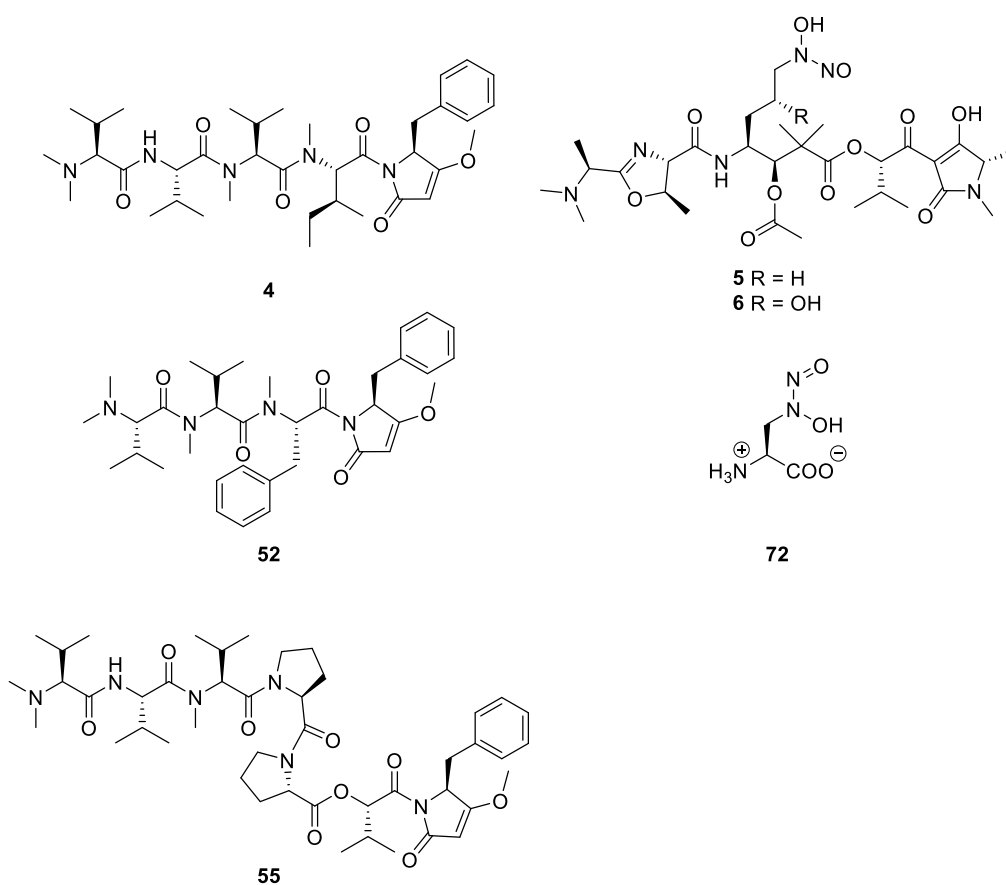


Abbildung 63: Struktur der Zielverbindungen Caldoramid (**4**), JBIR-141 (**5**) und JBIR-142 (**6**) und strukturverwandte Naturstoffe Belamid A (**52**) und Dolastatin 15 (**55**) sowie Alanosin (**72**).

Als zweites Ziel der Arbeit sollten die Grundlagen für einen synthetischen Zugang zu den hochfunktionalisierten Naturstoffen JBIR-141/142 (**5/6**) erarbeitet werden. Beide Naturstoffe wurden von KAWAHARA *et al.* isoliert und als FoxO3a-Inhibitoren identifiziert.^[69] Innerhalb der Forkhead box O-Familie, die als wichtige Transkriptionsregulatoren essentielle Proteine steuern, ist FoxO3a unter anderem bei der Regulation der Zellproliferation, -apoptose, -metabolismus, im Stressmanagement und der Lebensdauer beteiligt^[70,71]. Störungen von FoxO3a stehen in direktem Zusammenhang mit Krebs, Fibrose und altersbedingten Krankheiten, wodurch die Optimierung der FoxO3a-Aktivität in der Behandlung dieser Krankheiten zielführend sein kann^[69,71]. Strukturell gesehen, enthalten die Naturstoffe JBIR-141/142 (**5/6**) neben der Tetramsäure- sowie der Oxazolin-Einheit eine *N*-Nitrosohydroxyaminofunktion, welche bis dato nur in Totalsynthesen strukturell einfacherer Verwandter wie dem Alanosin (**72**) hergestellt worden ist^[55]. Eine Synthesestrategie zum Aufbau und zur Verknüpfung der Funktionalitäten in den Naturstoffen **5** und **6** sollte hier erarbeitet werden und den Grundstein für eine spätere Totalsynthese legen.

Zur Synthese von Caldoramid (**4**) wurde ausgehend vom L-Phenylalanin **96** der Methylester **97** hergestellt und anschließend nach einer Methode von SCHOBERT^[74] mit Ketenylidentriphenylphosphoran zum Tetramat **98** umgesetzt (Abbildung 64). Daneben wurde Boc-Isoleucin **102** mit CH₃I zu **103** *N*-methyliert und nach verschiedenen Versuchen der Aktivierung als Acylimidazol **104** mit dem deprotonierten Tetramat zu **105** umgesetzt.

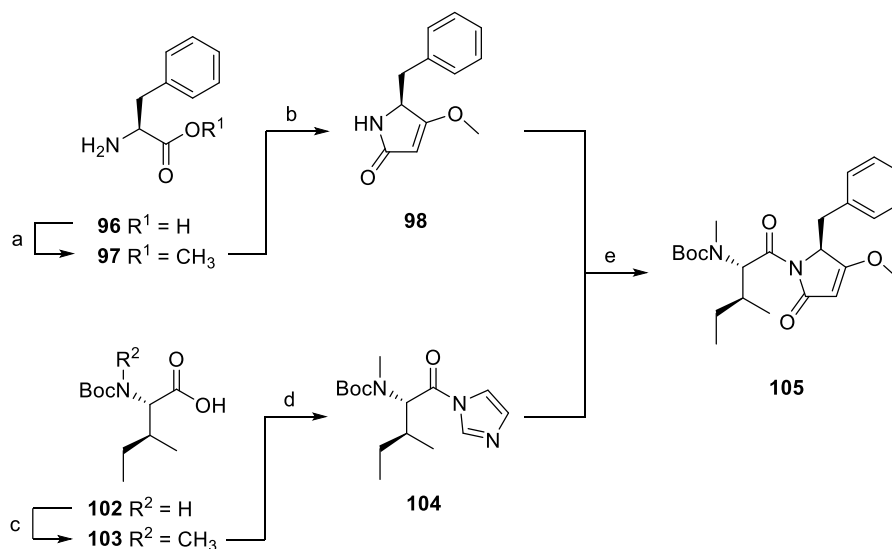


Abbildung 64: Synthese der Dolapyrrolidon-Einheit **98** und des Kopplungsproduktes **105**, Reagenzien und Bedingungen: a) i) SOCl₂, CH₃OH, ii) NaHCO₃ (aq), b) Ph₃PCCO, Toluol, rf, 59% über zwei Stufen, c) CH₃I, NaH, THF, 90%, d) Im₂CO, THF, 0 °C, 78%, e) i) **98**, LiHMDS, THF, -40 °C, ii) **104**, 55%.

Anschließend wurde Verbindung **105** sauer entschützt. Eine Kupplung der nächsten Aminosäure konnte in Form von Fmoc- oder Boc-*N*-Methyl-Valin mittels verschiedener Aktivierungsreagenzien nicht erreicht werden, was eine Änderung der Schutzgruppenstrategie auf die nosylierte Aminosäure **110** erforderlich machte (Abbildung 65). Nach Aktivierung als Säurechlorid mit Ghosez Reagenz, 1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamin, und Kopplung mit dem Baustein **106** wurde das Peptid **111** erhalten, welches nachfolgend selektiv am *N*-Terminus in quantitativer Ausbeute methyliert wurde.

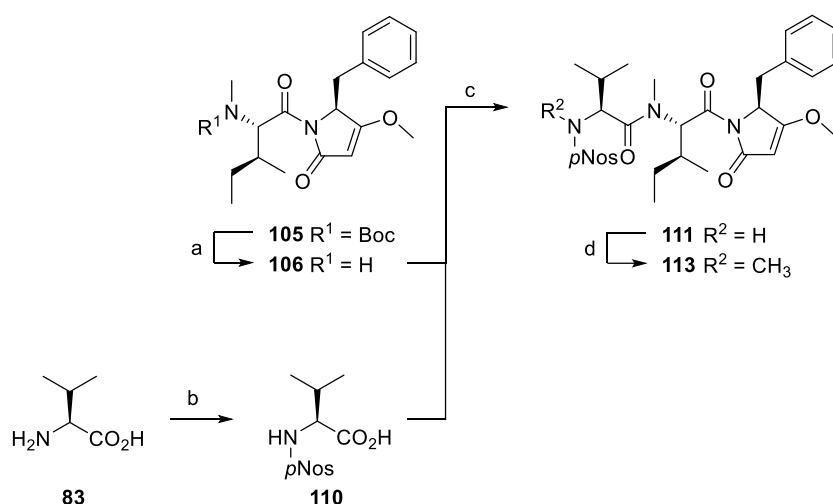


Abbildung 65: Synthese des Kopplungsproduktes **111** und Methylierung der nosylierten Verbindung **113**, Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH₂Cl₂, 94%, b) *p*Nos-Cl, 1 M NaOH, 0 °C, 71%, c) i) **110**, 1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamin, CH₂Cl₂, ii) **106**, NaHCO₃, 78%, d) CH₃I, K₂CO₃, DMF, 99%.

Verbindung **113** konnte unter Verwendung des geruchsarmen Thiophenols **116** Nosyl-entschützt und die nächste Nosyl-Valin-Aminosäure wiederum gekuppelt und entschützt werden. Die letzte Aminosäure, das Dimethylvalin **115**, wurde in einer Eschenweiler-Clark-artigen Reaktion^[86] hergestellt und in einem finalen Kopplungsschritt an die entschützte Verbindung **114** geknüpft. Die Zielverbindung **4** konnte in 12 Schritten (längste lineare Kette) mit einer insgesamten Ausbeute von 16% erhalten werden. Ein Vergleich mit den Literaturdaten des Isolates zeigte neben der leichten Abweichung der NMR-Signale zu höheren ppm keine Übereinstimmung der Drehwerte ($[\alpha]^{20}_D$ — 13.2 ($c = 0.50$, CH₃OH), Lit: $[\alpha]^{25}_D +11.1$ ($c = 0.36$, CH₃OH)). Ein eindeutige Bestimmung sollte mit einem direkten Vergleich mit einer Probe des natürlichen Isolats z.B. mittels NMR, CD/ORD oder HPLC durchgeführt werden.^[91] Verbindung **4** zeigte in MTT-Assays an menschlichen Dickdarmkarzinomzelllinien HT-29 und HCT-116^{wt} IC₅₀-Werte von $77.5 \pm 1.3 \mu\text{M}$ und $43.8 \pm 3.7 \mu\text{M}$. An der Brustkrebszelllinie MCF-7 wurde ein IC₅₀-Wert von $33.9 \pm 1.3 \mu\text{M}$ ermittelt.^[92]

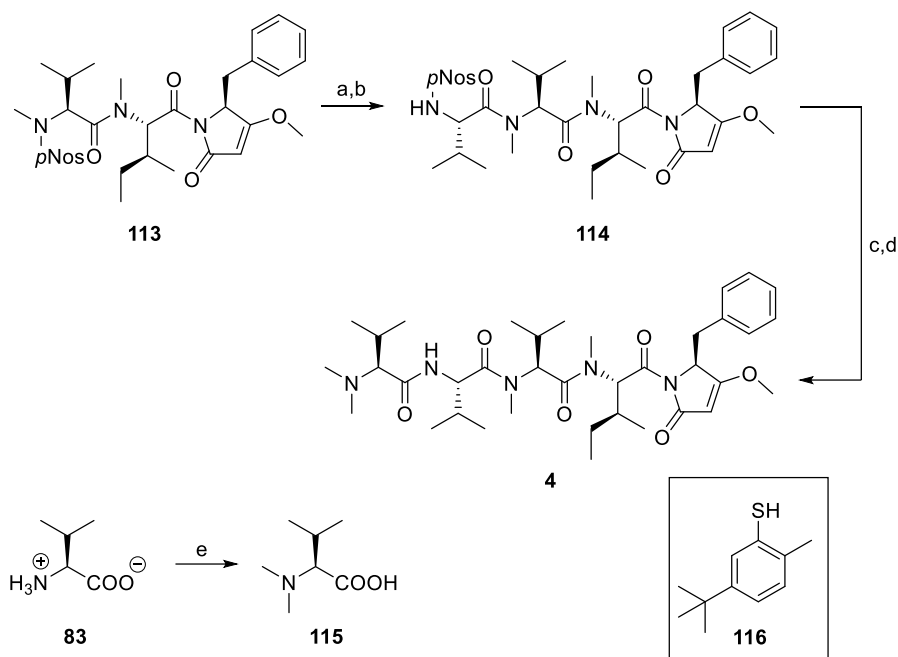


Abbildung 66: Synthese von Caldoramid (**4**), Reagenzien und Bedingungen: a) **116**, K_2CO_3 , DMF, b) i) **110**, 1-Chloro-(*N,N*,2-trimethyl)-1-propenylamin, CH_2Cl_2 , ii) $NaHCO_3$, 85% über zwei Stufen, c) **116**, K_2CO_3 , DMF, d) *N,N*-Dimethyl-L-Valin, HATU, DIPEA, 64% über zwei Stufen, e) $CH_2O_{(aq)}$, H_2O , Pd/C (10%), 99%.

Das zweite Ziel dieser Arbeit, die Erarbeitung der Grundlagen eines synthetischen Zugangs zu den Naturstoffen JBIR-141 (**5**) und JBIR-142 (**6**), sollte in Form von Testsystemen, die die Verknüpfung der *N*-Nitroso hydroxyamino-, Oxazolin- und Tetramsäure-Einheit ermöglichen, erfolgen. Zur Synthese der Oxazolin-Einheit wurde zunächst L-*allo*-Threonin *allo*-**146** ausgehend von L-Threonin **146** nach literaturbekannter Vorschrift hergestellt. Dies war nötig, da die meisten Oxazolin-Ringschlussmethoden unter Inversion des Stereozentrums am β -Kohlenstoff erfolgen. Verbindung *allo*-**146** wurde anschließend methyliert und mit Dimethyl-L-alanin **155** in einer EDCI-Kupplung zum Dipeptid **160** umgesetzt. Die Aminosäure Alanin wurde zuvor wiederum unter Eschenweiler-Clark-artigen Bedingungen zu **155** in 98%iger Ausbeute umgesetzt. Eine Umsetzung zum *trans*-Oxazolin **161** erfolgte am Dipeptid **160**, wobei der Einsatz des benzylgeschützten Dipeptids zu Eliminierung geführt hatte (Abbildung 67).

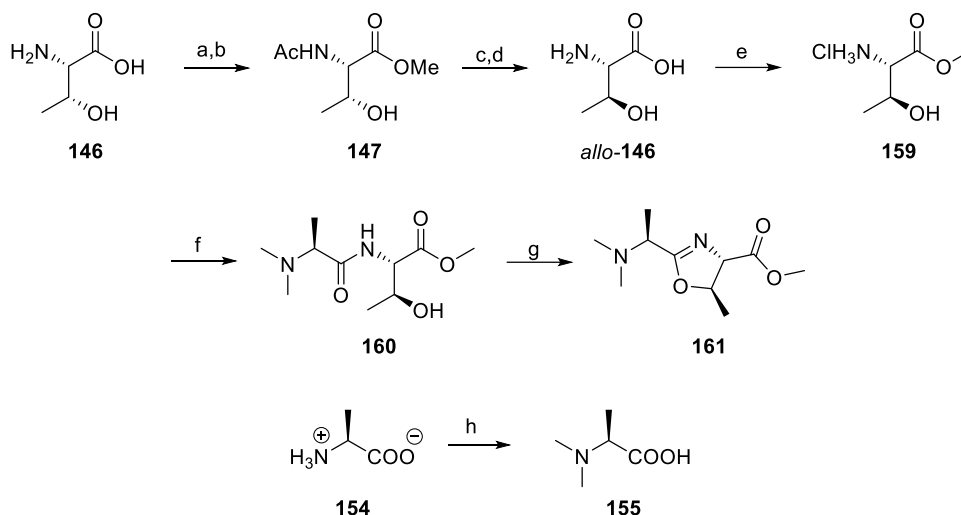


Abbildung 67: Synthese des Oxazolin-Bausteins **161**, Reagenzien und Bedingungen: a) CH_3OH , SOCl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rf}$, 98%, b) AcCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , 94%, c) SOCl_2 , RT, d) 10% HCl (aq), rf, e) SOCl_2 , CH_3OH , 90% über drei Stufen (c-e), f) **155**, EDCl , HOBT , DIPEA , CH_2Cl_2 , 54%, g) PPh_3 , DIAD , THF , 0°C , 45%, h) CH_2O (aq), Pd/C (10%), H_2 , H_2O , 98%.

Die Synthese der 3-Acyltetramsäure sollte via Dieckmann-Cyclisierung^[127] des entsprechenden β -Ketosystems **119** hergestellt werden. Dazu wurde Boc-L-Alanin (**167**) in das Oxazolidinon **168** überführt, zur N-Methyl-Aminosäure **169** reduziert und der Ethylester **170** erzeugt.

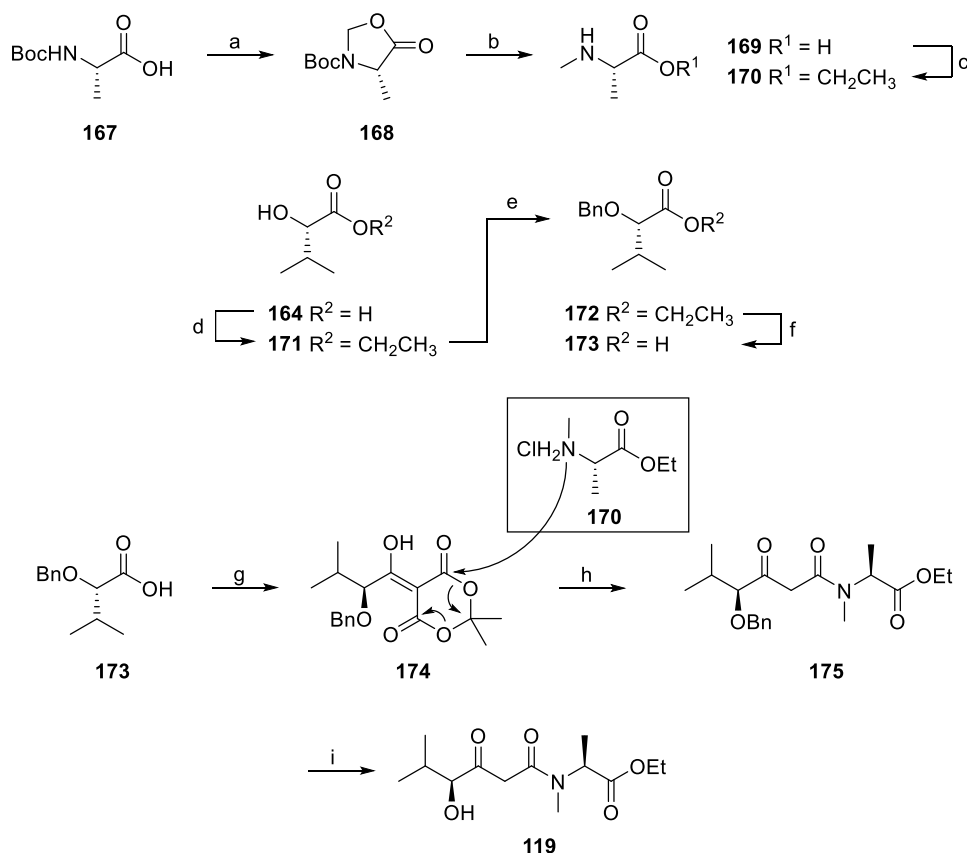


Abbildung 68: Synthese des 6-Ketosystems **119**, Reagenzien und Bedingungen: a) CH_2O , pTsOH , Benzol, 77%, b) Et_3SiH , TFA , CH_2Cl_2 , 99%, c) SOCl_2 , EtOH , 85%, d) EtOH , H_2SO_4 , 81%, e) NaH , BnBr , TBAI , THF , 80%, f) KOH , H_2O , EtOH , 89%, g) Meldrumsäure, DMAP , CH_2Cl_2 , 85%, h) Ethyl N-methyl-L-alaninat (**170**), NEt_3 , Toluol, rf, 41%, i) H_2 , Pd/C , CH_3OH , 80%.

Als zweites Fragment wurde ausgehend von (*S*)-2-Hydroxy-3-methyl-buttersäure (**164**) über drei Stufen die Benzyl-geschützte Verbindung **173** hergestellt. Diese wurde an Meldrumsäure zum Addukt **174** acyliert, welches anschließend mit dem *N*-Methyl-Aminosäureester **170** unter Abspaltung von CO₂ zur β -Keto-Verbindung **175** umgesetzt wurde. Für eine Verknüpfung mit anderen Bausteinen konnte die Benzylschutzgruppe hydrolytisch zu **119** abgespalten werden.

Mit den Fragmenten **161** und **119** in der Hand, wurde nachfolgend ein vereinfachter Baustein für ein Testsystem mit *N*-Nitroso hydroxylamino-Funktion aufgebaut (Abbildung 69).

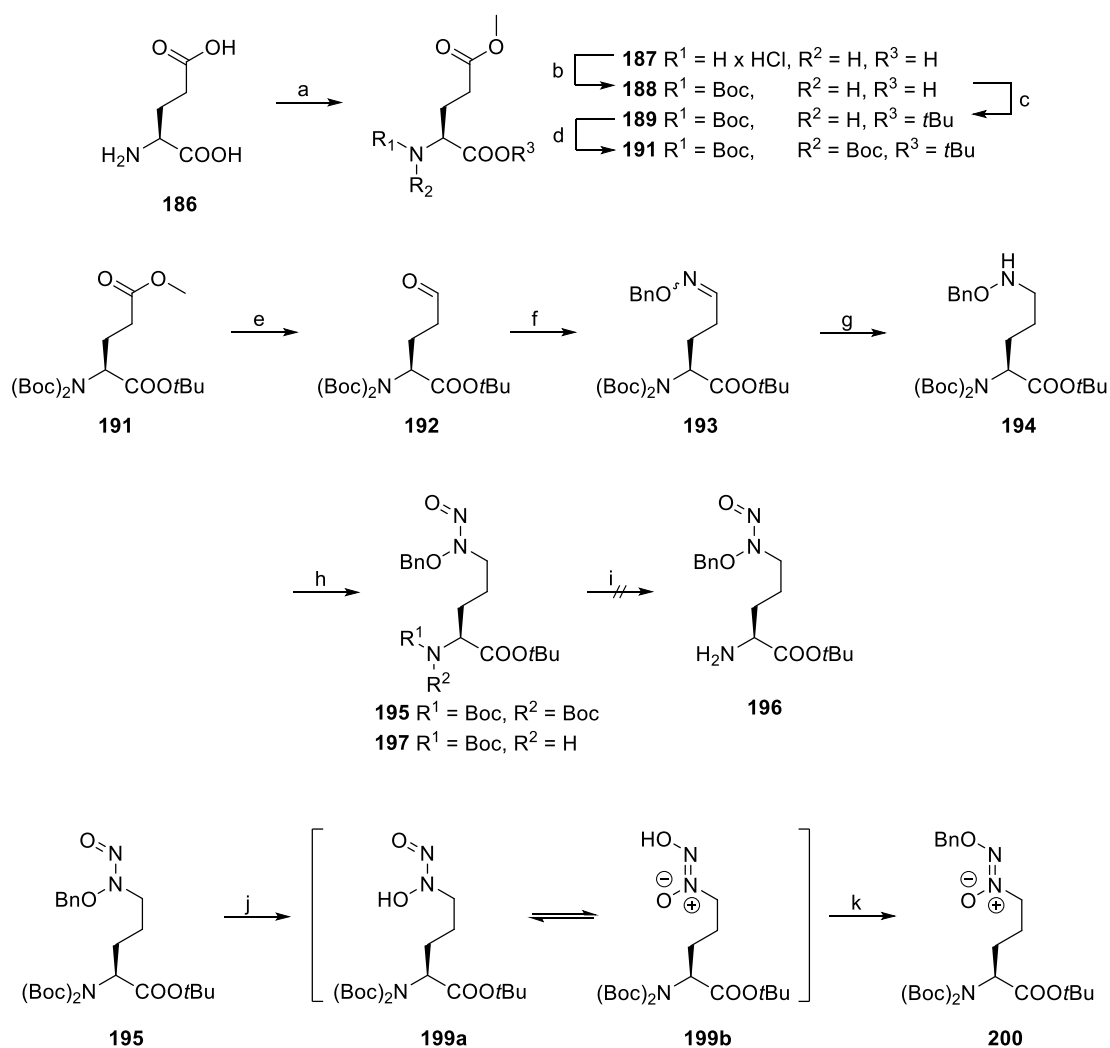


Abbildung 69: Synthese eines vereinfachten Bausteins mit *N*-Nitroso hydroxylamino-Funktion, Reagenzien und Bedingungen: a) TMSCl, CH₃OH, 99%, b) Boc₂O, NEt₃, H₂O/1,3-Dioxan, 90%, c) *t*BuOH, Boc₂O, DMAP, 66%, d) Boc₂O, DMAP, MeCN, 80%, e) DIBAL-H, Et₂O, f) BnO-NH₂ x HCl, Pyridin, EtOH, 67% über 2 Stufen, g) NaBH₃CN, pH 2-3, CH₃OH, 90%, h) BuONO, CH₂Cl₂, 82%, i) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C oder pTsOH x H₂O, MeCN, 0 °C, j) Pd/C (5%), H₂, 0.5 M NaOH/CH₃OH, k) BnBr, NEt₃, EtOAc, 69% über zwei Stufen.

Dazu wurde L-Glutaminsäure **186** an der Seitenkette selektiv Methyl-verestert (**187**) und über Einführung von Boc- und *t*Bu-Schutzgruppen in drei Stufen in Verbindung **191** überführt. Es folgte eine Reduktion der Seitenkette zum Aldehyd **192**, Umsetzung mit Benzylhydroxylamin Hydrochlorid zur Schiffschen Base **193** und wiederum Reduktion zu **194**. Das Hydroxylamin wurde mit Butylnitrit in Verbindung **195** überführt und konnte unter Ausschluss von Licht auch über einen längeren Zeitraum ohne erkennbare Zersetzung kühl gelagert werden. Jedoch schlugen verschiedene Versuche, sowohl aus dem Di-Boc-Amin **195**, als auch aus dem Mono-Boc-Amin **197** mittels saurer Entschüttung das Amin freizusetzen und Verbindung **196** zu erhalten, fehl, da sich das *N*-Nitroso Benzylhydroxylamin **195** unter Einwirkung von Säuren zersetzte. Die Abnahme der Benzylschutzgruppe setzte die tautomere Verbindung **199** frei, die hauptsächlich in Form des Diimid-*N*-Oxids **199b** vorlag. Diese konnte bei erneuter Umsetzung mit Benzylbromid als Verbindung **200** abgefangen werden, die im Gegensatz zu **195** mit *p*TsOH Boc-entschützt werden konnte. Mit Verbindung **201** in der Hand konnte eine Kupplung mit dem *in situ* hergestellten Cäsium-Salz des Oxazolins **202** erzielt werden (Abbildung 70).

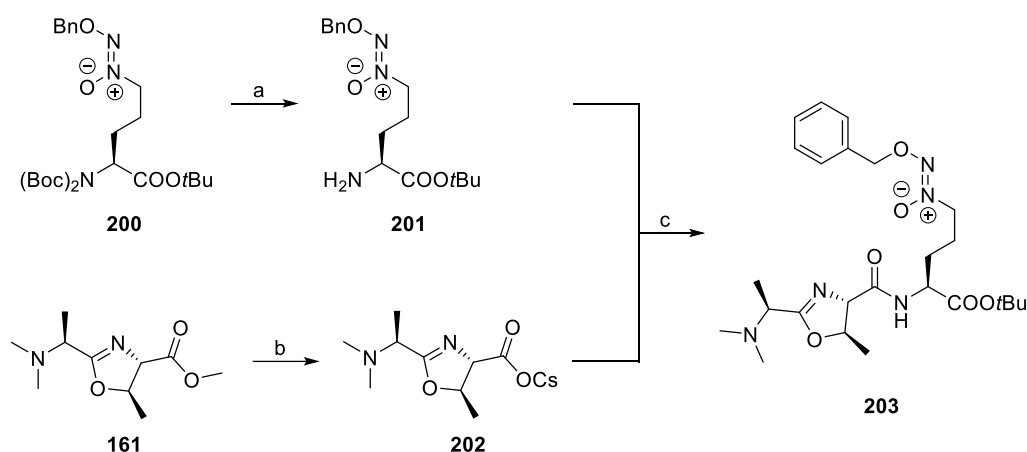


Abbildung 70: Kupplungsprodukt aus Oxazolin- und *N*-Nitroso hydroxyamino-Baustein, Reagenzien und Bedingungen: a) *p*TsOH x H₂O, MeCN, b) CsOH x H₂O, c) EDCI, HOBT, DIPEA, CH₂Cl₂, 45%.

Über die Schüttung der N₂O₂-Funktion als benzyliertes Diimid-*N*-Oxid war dieses stabil genug, um sauer abspaltbare Schutzgruppen zu entfernen und unter Peptidkupplungsbedingungen Fragmente zusammen zu fügen.

Weitere Syntheseschritte die zum Aufbau der Naturstoffe JBIR-141 (**5**) und -142 (**6**) erforderlich sind, sind die Entschüttung des C-Terminus, Veresterung mit dem β -Ketosystem **119**, TBAF-vermittelte Cyclisierung zur 3-Acyltetramsäure und Benzylentschüttung zu den Zielverbindungen (Abbildung 71). Eine saure *t*Bu-Entschüttung (TFA in CH₂Cl₂)^[137] ist nach LEY *et al.*^[138] auch in Gegenwart des Oxazolin-Systems literaturbekannt und könnte auch für Verbindung **124** erfolgreich sein. Die nachfolgende

Kupplung mit Baustein **119** zu Verbindung **125** sollte ebenfalls unter EDCI-Aktivierung durchführbar sein und die TBAF-Cyclisierung zur 3-Acyltetramsäure wurde ebenso im Test erfolgreich durchgeführt.

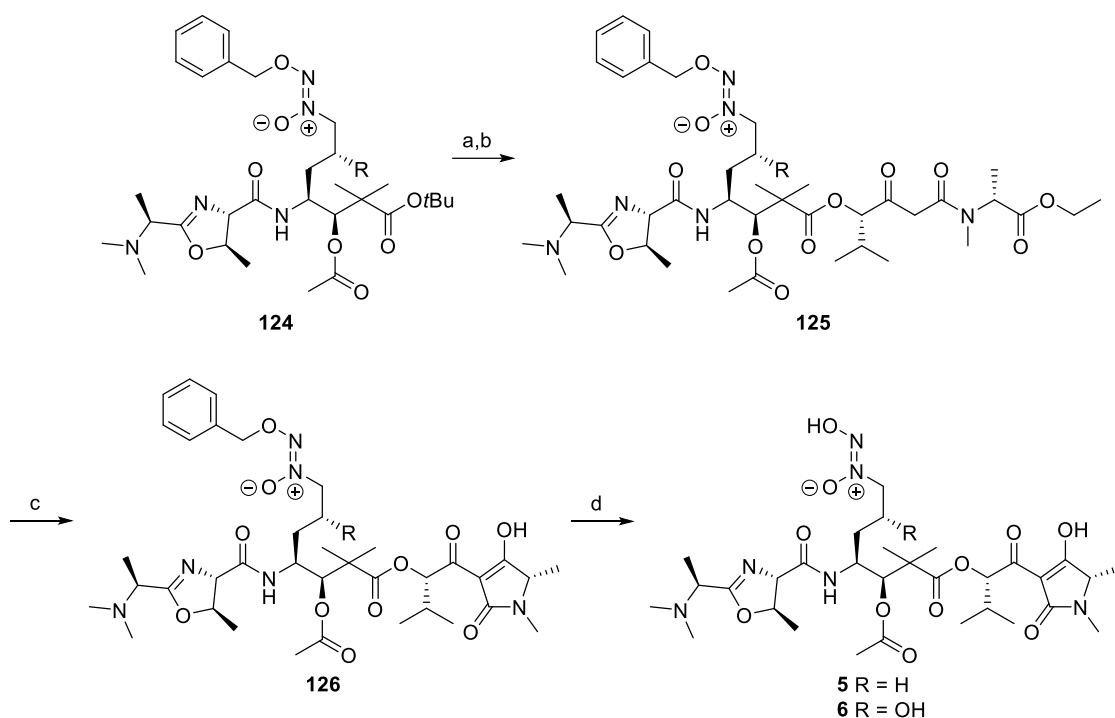


Abbildung 71: Plan zur formalen Synthese der Naturstoffe JBIR-141 (**5**) und JBIR-142 (**6**), Reagenzien und Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , b) **119**, EDCI, DIPEA, THF, c) TBAF, THF, d) H_2 , Pd/C, EtOAc.

Neben diesen Untersuchungen zum Aufbau von **5** und **6** wurden in dieser Arbeit auch erste Versuche zur Synthese des Bausteins **118** unternommen und zwei Methoden hinsichtlich ihre Praktikabilität untersucht. Die erste Methode bediente sich der Reformatsky-Reaktion und begann mit der Benzylschützung von L-Glutaminsäure zu **220** und anschließender Reduktion der Seitenkette zum Alkohol **221**. Nach TIPS-Schützung wurde über zwei Stufen der Aldehyd **224** erzeugt. Das Reagenz **226** wurde mit Zn *in situ* zum Reformatsky-Reagenz^[146] umgesetzt und reagierte mit **224** zu dem Diastereomeregemisch **225**. Eine Bestimmung der relativen Konfiguration des Hauptdiastereomers konnte indirekt anhand von NOESY-Messungen durchgeführt werden und deutete darauf, dass die gewünschte (3*R*,4*S*)-Verbindung in einem marginalen Überschuss von 7% erzeugt wurde. Eine weitere Untersuchung der Route wurde nicht durchgeführt, da im Zuge dieser Arbeit zum einen keine geeignete Auftrennungsmethode der Diastereomere gefunden werden konnte, zum anderen war auch die Schutzgruppenstrategie und Entschützungen derselben problematisch.

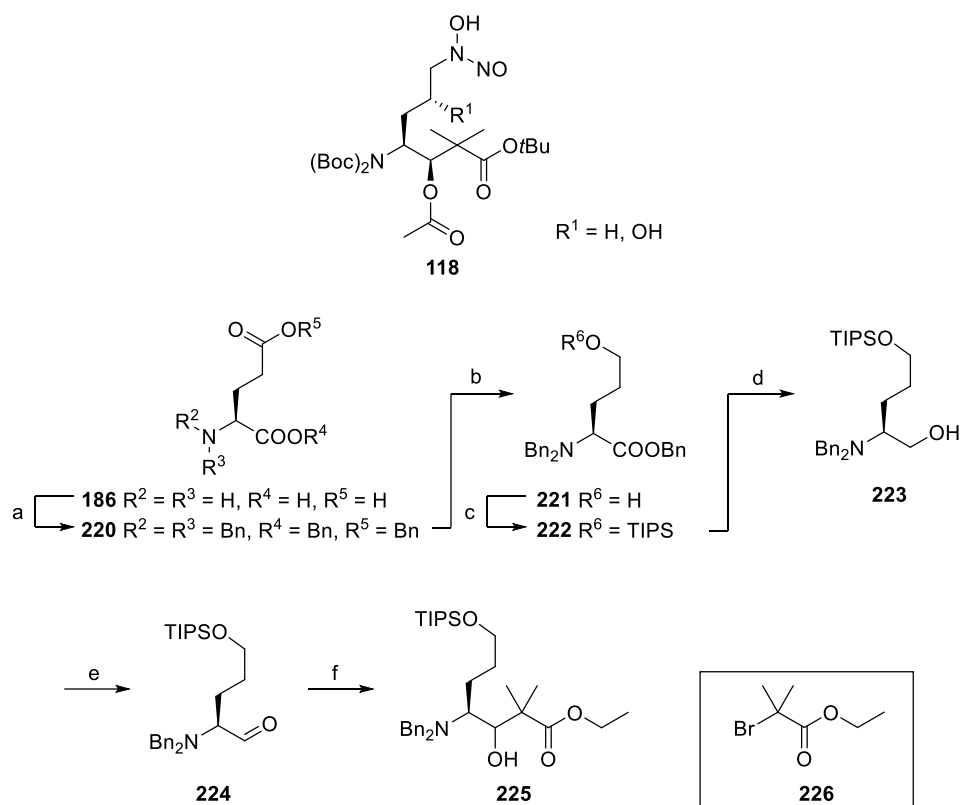


Abbildung 72: Erste Versuche zur Synthese des Bausteins **118** via Reformatsky-Reaktion, Reagenzien und Bedingungen: a) BnBr , K_2CO_3 , NaOH , H_2O , rf, 56%, b) DIBAL-H , THF , -10°C , 71%, c) TIPSCl , Imidazol, DMF , 90%, d) LiAlH_4 , THF , 0°C , 90%, e) $(\text{COCl})_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 94%, f) i) **226**, Zn , LiBr , $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, Et_2O , ii) **224**, Et_2O , -10°C , 25%.

Die zweite Methode zum Aufbau des Bausteins **118** verwendete als Schlüsselschritt eine Grignard-Reaktion mit (*R*)-Pantolacton **235** als Ausgangsstoff. Die Stereoinduktion sollte zum einen vom (*R*)-konfigurierten Stereozentrum, zum anderen aber über die dort eingeführte Schutzgruppe erfolgen. Das Edukt (*R*)-**235** wurde in zwei Stufen in das MEM-geschützte Lactol **266** überführt. Dieses reagierte mit Allylmagnesiumchlorid unter Ringöffnung zu dem Diastereomerengemisch **267a** und **267b**. Bei der Wahl des Lösungsmittels hatte sich trockenes CH_2Cl_2 als vorteilhaft erwiesen. Dieses ermöglichte eine Chelatisierung zwischen dem Grignard-Reagenz und der MEM-Gruppe, sodass ein leichter Überschuss des gewünschten Diastereomers **267a** erhalten wurde. Die Durchführung in Ether-Lösungsmitteln wie THF oder Et_2O hingegen unterband diese Wechselwirkungen und lieferte ein 1:1 Produktgemisch. Eine Trennung der beiden Verbindungen war auf dieser Stufe via Säulenchromatographie möglich und entschädigte die mäßige Stereoinduktion der Additionsreaktion. Im Rahmen dieser Arbeit konnten desweiteren die Überführung des Alkohols **269** in das Boc-geschützte Amin **272** über zwei Stufen und die TBS-Entschützung zu Verbindung **273** durchgeführt werden.

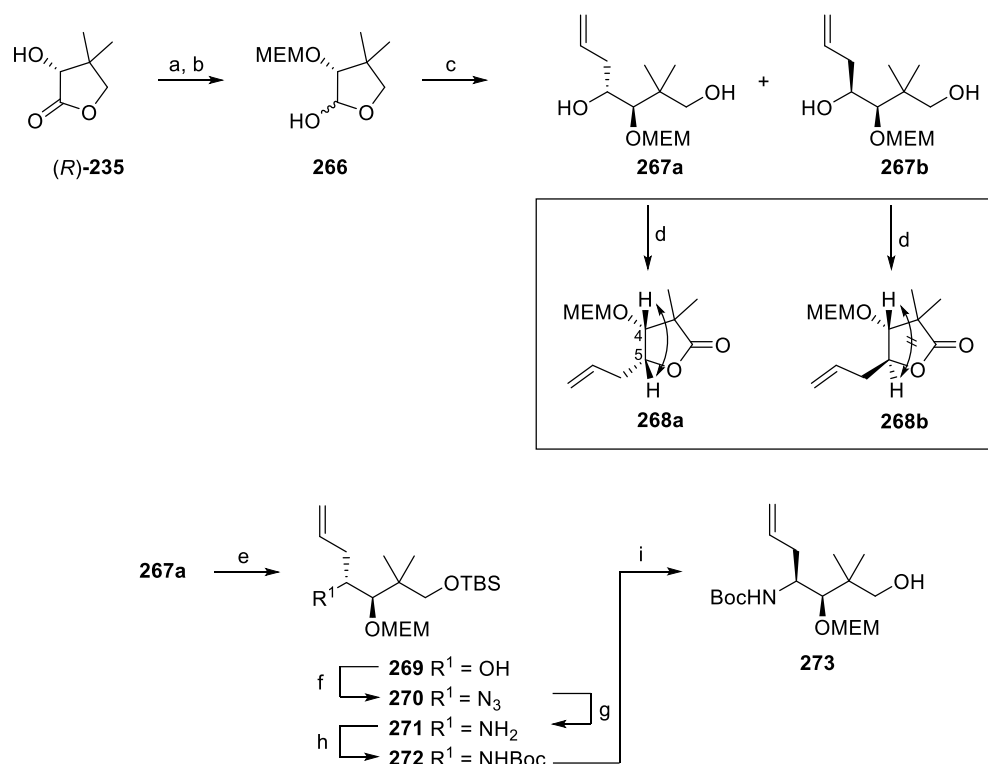


Abbildung 73: Erste Versuche zur Synthese des Bausteins **118** via Grignard-Reaktion, Reagenzien und Bedingungen: a) MEMCl, NaH, THF, 70%, b) DIBAL-H, THF, 91%, c) Allylmagnesiumchlorid, CH₂Cl₂, **267a** 49%, **267b** 32%, d) BAIB, TEMPO, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, **268a** 45%, **268b** 54%, e) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 80%, f) DPPA, PPh₃, DEAD, THF, 57%, g) PPh₃, THF/H₂O, 87%, h) Boc₂O, NEt₃, CH₃OH, 65%, i) TBAF, THF, 86%.

Im Vergleich zur Reformatsky-Route sind für den Aufbau von **118** mehr Reaktionsschritte erforderlich, jedoch ermöglicht die Einführung der terminalen Doppelbindung auf später Stufe eine Divergenz zu den beiden Seitenketten von JBIR-141 (**5**) und JBIR-142 (**6**) (Abbildung 74). Nachfolgend könnte durch Oxidation des Alkohols **273** zur Carbonsäure (z.B. nach Lit^[165]) und anschließende Veresterung (vgl. Lit^[166]) die zentrale Verbindung **274** hergestellt werden. Mit dieser könnten mittels Hydroborierung (c, Lit^[154]) oder asymmetrischer Sharpless-Hydroxylierung (d, Lit^[155]) die Verbindungen **275** bzw. **276** erhalten werden. Eine Überführung von **275** in vier Stufen (Lit^[168,68]) zu der Hydroxy-Nitrosoamino-Verbindung **278** und die anschließenden Schutzgruppentransformationen i - k (Lit^{[169][170]}) sollten die Schlüsselverbindung **280** liefern. Analog dazu soll der primäre Alkohol in Verbindung **276** selektiv zum Aldehyd oxidiert (vgl. Lit^[166]) und der sekundäre Alkohol Benzylgeschützt werden. Ebenso sollen die Reaktionsschritte f - k zur zweiten Schlüsselverbindung **285** führen. Nach Boc-Entschützung der Schlüsselverbindungen können diese jeweils wie in Abbildung 71 dargestellt zu den Naturstoffen **5** bzw. **6** umgesetzt werden.

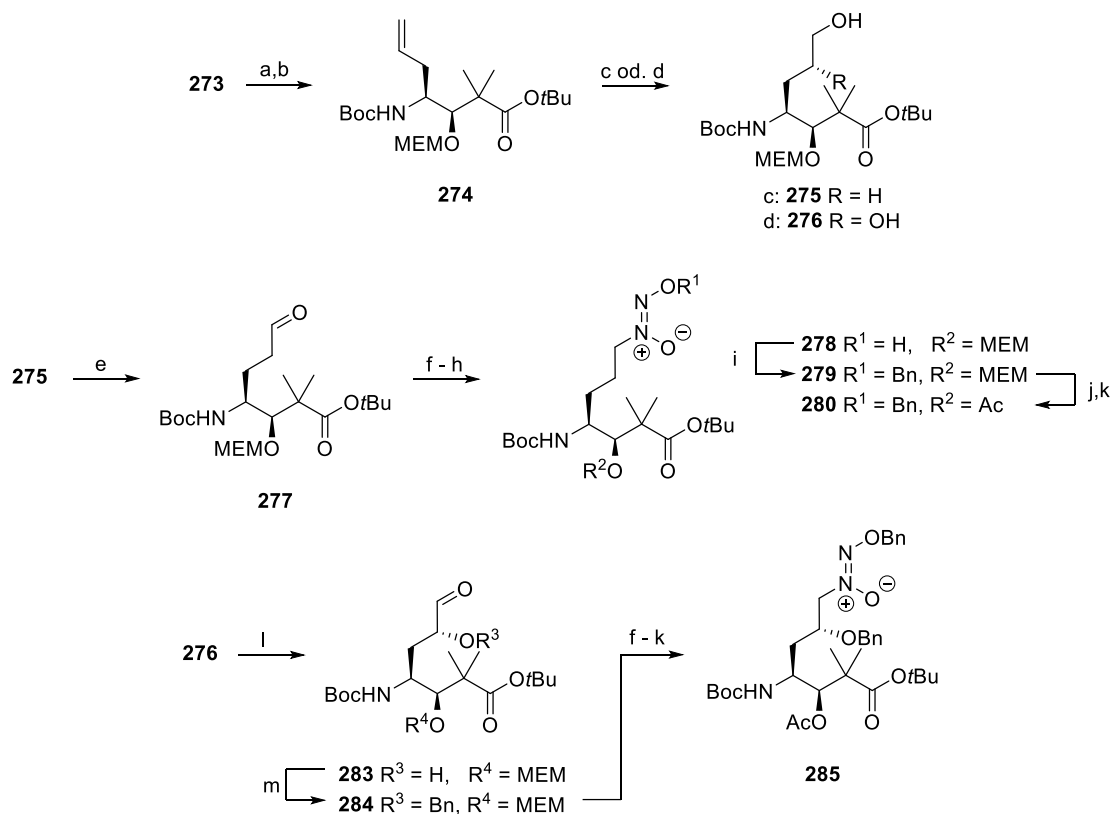


Abbildung 74: Geplante Reaktionsschritte zur Synthese der Schlüsselbausteine **280** bzw. **285**, Reagenzien und Bedingungen: a) TEMPO, BAIB, CH₃CN/H₂O, b) Boc₂O, DMAP, tBuOH, c) 9-BBN, THF, dann NaHCO₃, H₂O₂, d) (DHQD)₂PYR, OsO₄, K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, tBuOH/H₂O, e) DMP, CH₂Cl₂, f) H₂NOH x HCl, Pyridin, EtOH, g) NaBH₃CN, CH₃OH, HCl, pH < 3, h) BuONO, NH₃ (g), EtOH, i) BnBr, NEt₃, EtOAc, j) ZnBr₂, CH₂Cl₂, k) AcCl, DMAP, Pyridin, l) TEMPO, BAIB, CH₂Cl₂, m) BnBr, NaH, THF, TBAI.

5. Experimenteller Teil

5.1 Materialien & Methoden

Schutzgasbedingungen und Lösungsmittel: Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in einem ausgeheizten und mit Argon-Schutzgas der Reinheitsstufe 5.0 begasten Kolben durchgeführt. Diese Reaktionen werden im Folgenden durch Verwendung absolutierter Lösungsmittel „(abs)“ gekennzeichnet. THF wurde über eine Na/K-Legierung getrocknet, CH₂Cl₂, DMSO und NEt₃ über CaH₂, DMF über P₂O₅ und Toluol über 3Å Molsieb. Alle technischen Lösungsmittel zur Extraktion oder für chromatographische Zwecke wurden vor Gebrauch destilliert.

Chemikalien: Alle angegebenen Chemikalien wurden, soweit nichts anderes angegeben, kommerziell von den Firmen *ABCR*, *Acros Organics*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma-Aldrich* und *TCI* erworben und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Dünnschichtchromatographie: Die Kontrolle der durchgeführten Reaktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. Dazu wurden standardmäßig *Merck* TLC Silicagel 60 F254 Fertigplatten verwendet. Wo angegeben, werden Aluminiumoxid-Platten 150 F₂₅₄ neutral (Typ F) verwendet. Die Substanzen wurden durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm oder durch die Anfärbereagenzien KMnO₄ (100 mL Wasser, 2 g Na₂CO₃, 1 g KMnO₄), Ninhydrin (0.1 g Ninhydrin, 10 mL EtOH, 90 mL Wasser), Vanillin (15 g Vanillin, 250 mL EtOH, 2.5 mL konz. H₂SO₄) und dem Dragendorff-Reagenz (Lösung A: 0.5 g BiONO₃, 10 mL konz. Essigsäure, 40 mL Wasser, Lösung B: 8 g KI, 20 mL Wasser; je 1 mL von A und B, 4 mL konz. Essigsäure, 14 mL Wasser) detektiert.

Säulenchromatographie: Für säulenchromatographische Aufreinigungen wurde standardmäßig „Kieselgel 60“ der Firma *Macherey-Nagel* mit einer Korngröße von 40-60 µmol als stationäre Phase verwendet. Wo angegeben, wird Aluminiumoxid neutral, Brockmann I für die Chromatographie 50-200 µm, 60A, verwendet. Die Laufmittelzusammensetzung ist stets in Volumenprozent angegeben.

Drehwerte: Die Messung der Drehwerte erfolgte bei 589 nm (Natrium-D-Linie) an einem Polarimeter *Model 241* der Firma *Perkin Elmer*. Lösungsmittel, Aufnahmetemperatur und Konzentration sind jeweils bei den einzelnen Versuchsvorschriften angegeben. $[\alpha]_D$ -Werte sind angegeben in °·cm²·10 g⁻¹.

Kernresonanzspektroskopie: Alle ¹H-NMR Messungen wurden mit einem *Bruker*-Spektrometer (300 MHz und 500 MHz) bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind in

Einheiten der δ -Skala angegeben. Als interner Standard diene bei ^1H -NMR-Spektren das Resonanzsignal der Restprotonen der verwendeten Lösungsmittel ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 2.05 ppm, CD_3CN 1.94 ppm, CDCl_3 7.27 ppm, CD_3OD 3.31 ppm, C_6D_6 7.16 ppm, D_2O 4.75 ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 2.50 ppm). Bei ^{13}C -NMR-Spektren wurde das Resonanzsignal des Kohlenstoffatoms der verwendeten Lösungsmittel als interner Standard verwendet ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 29.84 & 206.26 ppm, CD_3CN 1.32 & 118.26 ppm, CDCl_3 77.16 ppm, CD_3OD 49.00 ppm, C_6D_6 128.06 ppm, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 39.52 ppm).^[171] Die Zuordnung der Signale wurde, wenn nötig, mit Hilfe von 2D-NMR-Messungen vorgenommen und gekennzeichnet (*). Zur Beschreibung der Signalformen wurden folgende Symbole verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, q = Quartett, quin = Quintett, sept = Septett, br = breit. Die Kopplungskonstante J wurde in der Einheit Hz angegeben.

Infrarotspektroskopie: Alle IR-Spektren wurden mit einem IR-Spektrometer *Spectrum S100*-FT-IR der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Wellenzahl ist durch ν mit der Einheit cm^{-1} angegeben.

Massenspektrometrie: Hochauflösende Massen wurden, soweit detektierbar, mit Hilfe eines UPLC/Orbitrap MS Systems von *Thermo Fisher Scientific* im ESI Modus aufgenommen.

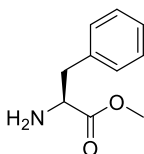
Schmelzpunktanalyse: Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Melting Point M-565* gemessen.

HPLC-Analyse: Analytische HPLC Messungen wurden auf einem Beckmann System Gold Module 126 mit Diode Array Detector Module 168 durchgeführt. Es wurde eine Phenomenex Kinetex C18-Säule (100 Å, 250 x 4.6 mm) verwendet.

5.2 Synthesevorschriften Caldoramid

Methyl-L-Phenylalaninat (97)

Zu einer Eis-gekühlten Suspension aus L-Phenylalanin (8.3 g, 50 mmol, 1.0 Äquiv.) in 50 mL CH₃OH wird SOCl₂ (14.5 mL, 200 mL, 4.0 Äquiv.) vorsichtig getropft. Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur 24 h lang gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol versetzt und erneut im Vakuum einkonzentriert. Dieser Vorgang wird wiederholt bis ein fester Rückstand erhalten wird. Nach Kristallisation aus Et₂O/CH₃OH werden farblose Kristalle erhalten, welche mit einer 10%igen Na₂CO₃-Lösung versetzt werden. Die wässrige Phase wird mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, sowie das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die gewünschte Verbindung wird als farbloses Öl (8.1 g, 90%) erhalten.^[172]



Chemical Formula: C₁₀H₁₃NO₂
Molecular Weight: 179,2190

IR 3378, 3029, 2951, 1733, 1604, 1496, 1455, 1436, 1267, 1195, 1172, 1112, 1076, 1009, 812, 744, 700.

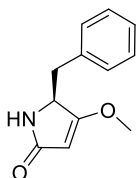
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 2.92 (dd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H, H₂NCHCHH^{β-Phe}), 3.01 (dd, *J* = 13.5, 6.2 Hz, 1H, H₂NCHCHH^{β-Phe}), 3.67 (s, 3H, COOCH₃), 3.71 (dd, *J* = 6.6, 6.2 Hz, 1H, H₂NCH^{α-Phe}), 7.15-7.32 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 41.7 (H₂NCHCH₂^{β-Phe}), 52.3 (COOCH₃), 56.7 (H₂NCH^{α-Phe}), 127.9 (C^{ar}), 129.6 (2x C^{ar}), 130.3 (2x C^{ar}), 138.3 (C^{ar}), 176.3 (COOCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₀H₁₄NO₂⁺ 180.10191, gefunden 180.10160.

(5S)-Benzyl 4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on (98)

Methyl-L-Phenylalaninat (**97**) (2.9 g, 16.3 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 150 mL Toluol (abs) gelöst, Ketenyliden(triphenyl)phosphoran (6.2 g, 20.4 mmol, 1.25 Äquiv.) wird zugegeben und der Ansatz unter Ar-Schutzgasatmosphäre 18 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Anschluss unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 1:3 -> 1:4). Nach Kristallisation aus Et₂O/CH₃OH wird das gewünschte Produkt in Form von farblosen Kristallen (1.9 g, 59%) erhalten.



Chemical Formula: $C_{12}H_{13}NO_2$
Molecular Weight: 203,2410

Schmelzpunkt 170.6 °C, Lit^[74]: 157 °C.

IR 3233, 3059, 3029, 2933, 2852, 2336, 1679, 1621, 1534, 1497, 1455, 1438, 1366, 1344, 1232, 1173, 1100, 1028, 988, 959, 890, 801, 752, 733, 700, 668, 657.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 2.64 (dd, $J = 13.7, 9.4$ Hz, 1H, $HNCHCHH^{\beta-Phe}$), 3.23 (dd, $J = 13.7, 3.5$ Hz, 1H, $HNCHCHH^{\beta-Phe}$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H, $HNCH^{\alpha-Phe}$), 5.04 (s, 1H, $C(=O)CH$), 7.18-7.35 (m, 5H, H^{ar}).

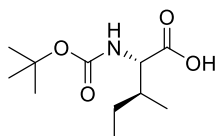
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 38.9 ($HNCHCH_2^{\beta-Phe}$), 58.5 ($HNCH^{\alpha-Phe}$), 58.8 (OCH_3), 94.0 ($C(=O)CH$), 127.3 (C^{ar}), 128.9 (2x C^{ar}), 129.2 (2x C^{ar}), 136.8 (C^{ar}), 173.5 ($C(=O)CH$), 177.6 ($COCH_3$).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{12}H_{14}NO_2^+$ 204.10191, gefunden 204.10144.

$[\alpha]^{20}_D -57$ ($c = 0.45$, $CHCl_3$), Lit^[173]: $[\alpha]^{20}_D -63$ ($c = 0.86$, $CHCl_3$).

(*Tert*-butoxycarbonyl)-*L*-Isoleucin (102)

Eine Lösung aus *L*-Isoleucin (1.31 g, 10 mmol, 1.0 Äquiv.) in 20.5 mL einer 1M NaOH-Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Boc_2O (2.62 g, 12 mmol, 1.2 Äquiv.) wird in 7 mL Dioxan gelöst und langsam zum Ansatz getropft. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur einen Tag lang gerührt und der pH-Wert anschließend überprüft. Wenn nötig wird durch Zugabe von 1M NaOH der pH auf 10 eingestellt und Et_2O zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit 1M HCl auf pH 2 angesäuert, sowie mit $EtOAc$ extrahiert (3x). Die vereinigten $EtOAc$ -Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, wird die gewünschte Verbindung als farbloses Öl erhalten (2.20 g, 95%).



Chemical Formula: $C_{11}H_{21}NO_4$
Molecular Weight: 231,2920

IR 3292, 2967, 2934, 2880, 1713, 1661, 1504, 1465, 1394, 1368, 1242, 1159, 1121, 1046, 1019, 857, 778, 657.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 1.15-1.29 (m, 1H, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.46 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.46-1.54 (m, teilweise überlappt, 1H, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.83-1.99 (m, 1H, $\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 4.30 (dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 1H, $\text{HNCH}^{\alpha\text{-Ile}}$), 5.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH).

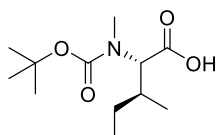
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 11.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 15.7 ($\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 25.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 28.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 37.9 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 58.0 ($\text{HNCH}^{\alpha\text{-Ile}}$), 80.2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 155.9 (NHCOO), 177.2 (COOH).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ 230.13868, gefunden 230.13926.

$[\alpha]_D^{20} +3.6$ ($c = 2.00$, CH_3OH), Lit^[174]: $[\alpha]_D^{25} +3.8$ ($c = 1.01$, CH_3OH).

***N*-(*Tert*-butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-Isoleucin (103)**

Eine Lösung aus *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-Isoleucin (**102**) (1.24 g, 5.4 mmol, 1.0 Äquiv.) in 35 mL THF (abs) wird auf 0 °C abgekühlt und NaH (60% in Mineralöl, 0.64 g, 16.1 mmol, 3.0 Äquiv.) wird langsam zugegeben. Methyljodid (6.1 g, 42 mmol, 8.0 Äquiv.) wird zugegeben und die Reaktion wird bei Raumtemperatur 24 h lang gerührt. Et_2O wird zugegeben und die organische Phase mit H_2O zwei Mal gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereint, mit Zitronensäure auf pH 3 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Phasen werden mit einer gesättigten $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl (1.18 g, 90%) erhalten.



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 245,3190

IR 2971, 2934, 2880, 1741, 1694, 1478, 1457, 1436, 1392, 1366, 1332, 1312, 1198, 1143, 1047, 1033, 999, 937, 913, 868, 772, 727.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 1.10 (ddd, $J = 13.7, 8.9, 7.4$ Hz, 1H, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.47 (br s, 10H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ & $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$, überlagert), 1.94-2.14 (m, 1H, $\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 2.86 (s, 3H, NCH_3), 4.26 (m, 1H, $\text{NCH}_3\text{CH}^{\alpha\text{-Ile}}$), 9.46 (br s, COOH).

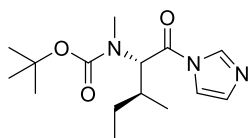
^{13}C NMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 10.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 15.8 & 15.9 ($\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 24.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 27.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 & 30.7 (NCH_3), 32.8 & 33.0 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 61.4 & 63.0 ($\text{NCH}_3\text{CH}^{\alpha\text{-Ile}}$), 79.1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 154.8 & 155.3 (NCH_3COO), 172.1 (COOH).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_4^-$ 244.15433, gefunden 244.15495.

$[\alpha]_D^{20} +2.6$ ($c = 1.8$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$).

L-N-Boc-Isoleucin Imidazol-1-ylamid (104)

Eine Eis-gekühlte Lösung aus *N*-Boc-*N*-Methyl-*L*-isoleucin (**103**) (80 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (abs) wird mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (63 mg, 0.39 mmol, 1.2 Äquiv.) portionsweise über 5 Minuten zugegeben. Der Ansatz wird 2.5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Et_2O verdünnt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und das gewünschte Produkt als farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung verwendet wird (75 mg, 78%).



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$
Molecular Weight: 295,3830

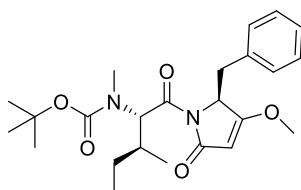
IR 3123, 2970, 2933, 2881, 1734, 1684, 1531, 1473, 1390, 1368, 1308, 1275, 1233, 1214, 1153, 1118, 1094, 1062, 933, 871, 808, 748.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) Mischung von Rotameren: Hauptrotamer: 0.89-1.00 (m, 6H, $\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$ & $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 1.07 (m, 1H, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.36-1.46 (m, 1H, teilweise überlappt, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.18-2.30 (m, 1H, $\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 2.72 (s, 3H, NCH_3), 5.11 (d, $J = 10.9\text{ Hz}$, 1H, $\text{CHCO}^{\alpha\text{-Ile}}$), 7.08 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1H, NCHCHN), 7.69 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1H, NCHCHN), 8.43 (s, 1H, NCHN).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 10.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 15.8 ($\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 23.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 28.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 29.5 (NCH_3), 32.3 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 61.3 ($\text{CHCO}^{\alpha\text{-Ile}}$), 81.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 116.6 (NCHCHN), 131.2 (NCHCHN), 137.2 (NCHN), 155.9 (NCH_3CO), 167.7 (CHCON).

(5S)-1-[(N-Boc,N-methyl)-L-Isoleucinoyl]-5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on (105)

Eine Lösung aus (5S)-Benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on (**96**) (203 mg, 1.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10 mL THF (abs) wird auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und LiHMDS (1.05 mL, 1M Lösung in THF, 1.05 mmol, 1.05 Äquiv.) wird vorsichtig zugetropft. Die gelbe Lösung wird für 10 Min gerührt und anschließend wird tropfenweise (0.1mL/Min) eine frische Lösung des Isoleucinamids **102** (295 mg, 1.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in 4 mL THF (abs) zugegeben. Die Reaktionslösung wird eine Stunde lang bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, die Reaktion mit H_2O (0.5 mL) abgebrochen, auf Raumtemperatur gebracht und anschließend mit Et_2O verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit 1M NaOH, 1M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie (CH/EtOAc 4:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt wird als wachsartiger weißer Feststoff erhalten, der nach längerer Lagerung erstarrt (237 mg, 55%).



Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$
Molecular Weight: 430,5450

Schmelzpunkt $77\text{--}84\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR 3031, 2969, 2936, 2882, 1730, 1679, 1629, 1455, 1429, 1407, 1380, 1365, 1301, 1247, 1228, 1190, 1148, 1120, 1079, 1048, 1023, 965, 872, 803, 699.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1:3.3 Mischung aus zwei Rotameren: 0.82-0.95 (m, 6H, $\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 1.11-1.21 (m, 1H, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.42 & 1.51 (je s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.42-1.49 (m, 1H, teilweise überlappt, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 2.08-2.19 (m, 1H, $\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 3.02 & 3.03 (s, 3H, NCH_3), 3.10 (dd, $J = 14.1$, 2.9 Hz, 1H, $\text{PhCHH}^{\beta\text{-Phe}}$), 3.44 (dd, $J = 14.1$, 4.9 Hz, 1H, $\text{PhCHH}^{\beta\text{-Phe}}$), 3.76 & 3.83 (je s, 3H, OCH_3), 4.80 & 4.84 (je s, 1H, $\text{C}=\text{CHCO}$), 4.91 (dd, $J = 4.9$, 2.9 Hz, 1H, $\text{BnCH}^{\alpha\text{-Phe}}$), 6.18 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, NCHCON), 6.89-7.25 (m, 5H, H^{ar}).

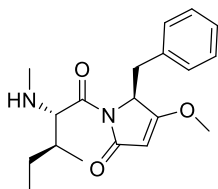
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 10.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 14.7 ($\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 24.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 28.5/28.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 31.1 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 33.8 (NCH_3), 34.7/35.0 ($\text{PhCH}_2^{\beta\text{-Ile}}$), 58.5 (CH_3O), 59.4 ($\text{BnCH}^{\alpha\text{-Phe}}$), 59.8 ($\text{NCHCON}^{\alpha\text{-Ile}}$), 80.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 95.1 ($\text{C}=\text{CHCO}$), 127.1 (C^{ar}), 128.3 (C^{ar}), 128.5 (C^{ar}), 129.6 (C^{ar}), 129.74 (C^{ar}), 134.3 (C^{ar}), 156.4 (OCON), 169.2 ($=\text{CHCON}$), 171.6 (NCHCON), 177.7 (COCH_3).

$[\alpha]_D^{20} +150.7$ ($c = 0.90$, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{24}H_{34}N_2O_5Na^+$ 453.23599, gefunden 453.23503.

(5S)-1-(N-Methyl-L-Isoleucinoyl)-5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on (106)

Eine Lösung des Carbamats **105** (0.25 g, 0.58 mmol, 1.0 Äquiv.) in 8 mL CH_2Cl_2 wird auf 0 °C gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (0.67 mL, 8.71 mmol, 15 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, vier Stunden lang gerührt und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die Lösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird ein farbloses Öl erhalten (0.18 g, 94%).



Chemical Formula: $C_{19}H_{26}N_2O_3$
Molecular Weight: 330.4280

IR 3336, 3031, 2964, 1724, 1674, 1627, 1455, 1379, 1351, 1304, 1262, 1245, 1188, 1115, 963, 799, 732, 700.

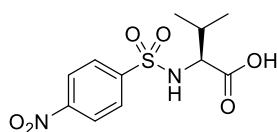
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $CH_2CH_3^{\delta-Ile}$), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $CHCH_3^{\beta'-Ile}$), 1.12 (ddq, $J = 13.3, 10.2, 7.3$ Hz, $CHHCH_3^{\gamma-Ile}$), 1.49 (dq, $J = 13.3, 7.3, 3.1$ Hz, 1H, $CHHCH_3^{\gamma-Ile}$), 1.60 (dqdd, $J = 10.2, 6.7, 4.6, 3.1$ Hz, 1H, $CHCH_3^{\beta-Ile}$), 2.44 (s, 3H, NCH_3), 3.18 (dd, $J = 14.0, 2.9$ Hz, 1H, $PhCHH^{\beta-Phe}$), 3.65 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, $PhCHH^{\beta-Phe}$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, $NCHCON^{\alpha-Ile}$), 4.85 (s, 1H, $C=CHCO$), 4.86 (dd, $J = 5.2, 2.9$ Hz, 1H, $BnCH^{\alpha-Phe}$), 6.98-7.24 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 11.9 ($CH_2CH_3^{\delta-Ile}$), 16.6 ($CHCH_3^{\beta'-Ile}$), 23.4 ($CH_2CH_3^{\gamma-Ile}$), 35.2 ($PhCH_2^{\beta-Phe}$), 35.7 (NCH_3), 38.0 ($CHCH_3^{\beta-Ile}$), 58.5 (OCH_3), 60.3 ($BnCH^{\alpha-Phe}$), 67.7 ($NCHCON^{\alpha-Ile}$), 95.3 ($=CHCO$), 127.3 (C^{ar}), 128.2 (C^{ar}), 129.7 (C^{ar}), 134.3 (C^{ar}), 170.1 ($=CHCON$), 176.4 ($NCHCON$), 178.1 ($COCH_3$).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{19}H_{27}N_2O_3^+$ 331.20162, gefunden 331.20115.

***p*-Nosyl-L-Valin (110)**

Eine Lösung aus L-Valin (**83**) (0.5 g, 4.3 mmol, 1.0 Äquiv.) in 4 mL 1M NaOH wird auf 0 °C gekühlt und mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid (1.4 g, 6.4 mmol, 1.5 Äquiv.) portionsweise versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt. Dann wird die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wird anschließend mit 1M HCl angesäuert, bis kein weiterer Niederschlag ausfällt und erneut mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und das gewünschte Produkt wird als gelber, amorpher Feststoff erhalten (0.9 g, 71%).^[81]



Chemical Formula: C₁₁H₁₄N₂O₆S
Molecular Weight: 302,3010

Schmelzpunkt 183-185 °C, Lit^[81]: 185-187 °C.

IR 3271, 3114, 2969, 1709, 1608, 1531, 1463, 1410, 1354, 1313, 1286, 1216, 1168, 1144, 1090, 1062, 1013, 942, 904, 854, 738, 685, 617, 575, 556.

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, (CH₃)₂CH^{γ-Val}), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH^{γ-Val}), 1.93-2.03 (m, 1H, (CH₃)₂CH^{β-Val}), 3.61 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H, NCHCO^{α-Val}), 8.01-8.05 (m, 2H, H^{ar}), 8.37-8.40 (m, 2H, H^{ar}), 8.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH), 12.67 (br s, 1H, COOH).

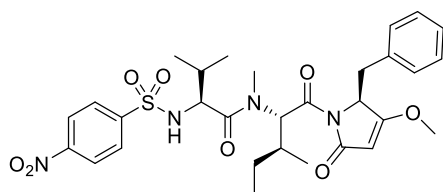
¹³C NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO) 17.8 ((CH₃)₂CH^{γ-Val}), 19.1 ((CH₃)₂CH^{γ-Val}), 30.3 ((CH₃)₂CH^{β-Val}), 61.4 (NCHCO^{α-Val}), 124.3 (C^{ar}), 128.2 (C^{ar}), 146.8 (C^{ar}), 149.4 (C^{ar}), 171.9 (COOH).

HRMS (ESI) *m/z* [M-H]⁻ berechnet für C₁₁H₁₃N₂O₆S⁻ 301.04888, gefunden 301.04991.

[α]_D²⁰ +44.2 (*c* = 1.0, CH₃CH₂OH).

***p*Nosyl-L-Valin-(*N*-methyl-L-Isoleucin)-(5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on) (111)**

N-*p*-Nosyl-L-valin (**110**) (98 mg, 0.32 mmol, 1.3 Äquiv.) wird in 2.5 mL trockenem CH₂Cl₂ suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Der Ansatz wird mit 1-Chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin (43 µL, 0.32 mmol, 1.3 Äquiv.) versetzt und bei 0 °C eine Stunde lang gerührt und mittels Dünnschichtchromatographie überwacht (CH/EtOAc 3:1). Dazu wird ein Aliquot entnommen und in CH₃OH gegeben. Der entsprechende Methylester wird als ein Maß für die Umsetzung des Edukts herangezogen. Das Amin **106** (82 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 2.5 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit einer 10%igen NaHCO₃-Lösung (2.5 mL) versetzt und zum Ansatz gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet sowie das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/Et₂O 3:1 → 4:1) und das gewünschte Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten (118 mg, 78%).



Chemical Formula: C₃₀H₃₈N₄O₈S
Molecular Weight: 614,7140

Schmelzpunkt 90-95 °C.

IR 2964, 2931, 1733, 1677, 1628, 1530, 1456, 1378, 1369, 1350, 1306, 1171, 737, 616.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 78:22 Mischung aus Rotameren; Hauptrotamer: 0.56-0.63 (m, 2H, CH₂CH₃^{γ-Ile}), 0.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃^{δ-Ile}), 0.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CHCH₃^{β'-Ile}), 0.80 & 1.11 (je d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Val}), 1.86-1.95 (m, 2H, CHCH₃^{β-Ile}, CH(CH₃)₂^{β-Val}), 2.97 (s, 3H, NCH₃), 3.11 (dd, *J* = 14.0, 3.2 Hz, 1H, PhCHH^{β-Phe}), 3.29 (dd, *J* = 14.0, 5.5 Hz, PhCHH^{β-Phe}), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (m, 1H, SNCH^{α-Val}), 4.78 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 1H, BnCH^{α-Phe}), 4.84 (s, 1H, C=CHCO), 5.96 (br d, 1H, NH), 6.17 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, NCHCON^{α-Ile}), 6.92-6.99 (m, 2H, H^{ar, Phenyl}), 7.16-7.23 (m, 3H, H^{ar, Phenyl}), 8.01-8.17 (m, 2H, H^{ar, Nosyl}), 8.31-8.36 (m, 2H, H^{ar, Nosyl}).

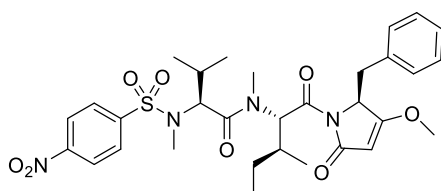
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 10.8 (CH₂CH₃^{δ-Ile}), 14.5 (CHCH₃^{β'-Ile}), 16.0 & 20.2 (CH(CH₃)₂^{γ-Val}), 24.9 (CH₂CH₃^{γ-Ile}), 31.0 (CH(CH₃)₂^{β-Val}), 31.3 (CH₃N), 33.9 (CHCH₃^{β-Ile}), 35.6 (PhCH₂^{β-Phe}), 58.6 (OCH₃), 58.8 (SNCH^{α-Val}), 59.4 (NCHCON^{α-Ile}), 59.9 (BnCH^{α-Phe}), 94.8 (=CHCO), 124.3 (C^{ar}), 127.2 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 128.6 (C^{ar}), 129.5 (C^{ar}), 134.7 (C^{ar}), 145.9 & 150.0 (C^{ar}), 169.1 (=CHCON), 171.2 (CH₃NCO), 171.3 (NCHCON), 178.4 (COCH₃).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ $C_{30}H_{38}N_4O_8NaS^+$ berechnet 637.23026, gefunden 637.23010.

$[\alpha]^{20}_D +118.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

pNosyl-N-methyl-L-Valin-(N-methyl-L-Isoleucin)-(5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on) (113)

Eine Lösung des Sulfonamids (166 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äquiv.) in DMF (2.7 mL) wird mit K_2CO_3 (75 mg, 0.54 mmol, 2.0 Äquiv.) und CH_3I versetzt und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Es wird H_2O zugegeben, mit Et_2O verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ($CH/EtOAc$ 2:1). Das gewünschte Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten (168 mg, 99%).



Chemical Formula: $C_{31}H_{40}N_4O_8S$
Molecular Weight: 628,7410

Schmelzpunkt 183-187 °C.

IR 2972, 2932, 2882, 1729, 1677, 1643, 1625, 1529, 1453, 1384, 1340, 1304, 1272, 1240, 1192, 1159, 1134, 1120, 1106, 1084, 968, 956, 936, 864, 852, 819, 797, 737, 720, 699, 602, 567.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 95:5 Mischung von Rotameren; Hauptrotamer: 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2^{V-Val}$), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $CH_2CH_3^{\delta-Ile}$), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, überlappt, 3H, $CH(CH_3)_2^{V-Val}$), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, überlappt, 3H, $CHCH_3^{\beta'-Ile}$), 1.12 (ddq, $J = 13.7, 8.0, 7.4$ Hz, 1H, $CHHCH_3^{V-Ile}$), 1.31 (dqd, $J = 13.7, 7.4, 2.9$ Hz, 1H, $CHHCH_3^{V-Ile}$), 2.13 (ddqd, $J = 11.0, 8.0, 6.7, 2.9$ Hz, 1H, $CHCH_3^{\beta-Ile}$), 2.32 (dqq, $J = 10.7, 6.7, 6.4$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2^{\beta-Val}$), 3.04 (s, 3H, $SNCH_3$), 3.12 (dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 1H, $PhCHH^{\beta-Phe}$), 3.30 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1H, $PhCHH^{\beta-Phe}$), 3.36 (s, 3H, NCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.68 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $SNCH^{\alpha-Val}$), 4.82 (s, 1H, $C=CHCO$), 4.84 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1H, $BnCH^{\alpha-Phe}$), 6.44 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $NCHCON^{\alpha-Ile}$), 7.02-7.08 (m, 2H, $H^{ar, Phenyl}$), 7.17-7.26 (m, 3H, $H^{ar, Phenyl}$), 7.97-8.02 (m, 2H, $H^{ar, Nosyl}$), 8.33-8.38 (m, 2H, $H^{ar, Nosyl}$).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 10.6 ($CH_2CH_3^{\delta-Ile}$), 14.5 ($CHCH_3^{\beta'-Ile}$), 18.9 & 19.8 ($CH(CH_3)_2^{V-Val}$), 25.5 ($CH_2CH_3^{V-Ile}$), 28.8 ($CH(CH_3)_2^{\beta-Val}$), 30.4 ($SNCH_3$), 32.3 (NCH_3), 34.5 ($CHCH_3^{\beta-Ile}$), 35.7 ($PhCH_2^{\beta-Phe}$), 58.5 (OCH_3), 58.8 ($NCHCON^{\alpha-Ile}$), 59.9 ($BnCH^{\alpha-Phe}$), 60.4 ($SNCH^{\alpha-Val}$), 94.9 ($=CHCO$), 124.4 (C^{ar}), 127.2 (C^{ar}),

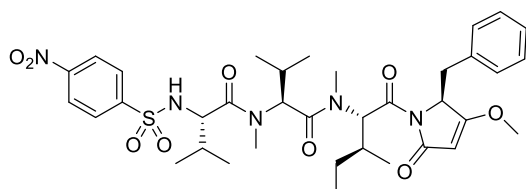
128.3 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 129.7 (C^{ar}), 134.9 (C^{ar}), 145.8/150.0 (C^{ar}), 169.3 ($=CHCON$), 171.8 (CH_3NCO), 172.7 ($NCHCON$), 178.3 ($COCH_3$).

$[\alpha]^{20}_D +79.0$ ($c = 0.52$, $CHCl_3$).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{31}H_{40}N_4O_8NaS^+$ 651.24591, gefunden 651.24377.

***p*Nosyl-L-Valin-(N-methyl-L-Valin)-(N-methyl-L-Isoleucin)-(5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on) (114)**

Eine Lösung aus **113** (45 mg, 72 μ mol, 1.0 Äquiv.) in DMF (0.7 mL) wird mit K_2CO_3 (59 mg, 429 μ L, 6.0 Äquiv.) und 2-Methyl-5-*tert*-butylthiophenol (32 mg, 179 μ mol, 2.5 Äquiv.) versetzt und eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 1M HCl und gesättigter NaCl-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Et_2O extrahiert bis kein Thiophenol im Extrakt mittels Dünnschichtchromatographie detektiert wird ($CH/EtOAc$ 1:1). Der pH-Wert der wässrigen Phase wird mit einer gesättigten Na_2CO_3 -Lösung auf 9 eingestellt und 2 mL CH_2Cl_2 werden zugegeben. Diese Lösung wird direkt für die nächste Kupplungsreaktion verwendet. Des Weiteren wird *N*-*p*-Nosyl-L-Valin (**107**) (69 mg, 215 μ L, 3.0 Äquiv.) in 1 mL trockenem CH_2Cl_2 vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 1-Chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin (34 μ L, 215 μ mol, 3.0 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird bei 0 °C für eine Stunde gerührt und per Dünnschichtchromatographie überwacht. Anschließend wird die Lösung des De-Nosylierten Amins mittels Spritze zur Lösung gegeben und für 30 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 1M NaOH-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt ($CH/EtOAc$ 1:1) und das Produkt als amorpher weißer Feststoff erhalten (44 mg, 85%).



Chemical Formula: $C_{36}H_{49}N_5O_9S$
Molecular Weight: 727,8740

IR 3200, 3106, 3034, 2965, 2931, 2876, 1728, 1626, 1531, 1456, 1379, 1349, 1305, 1246, 1193, 1170, 1089, 965, 854, 738, 719, 700, 686, 671, 615, 565, 554.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\text{V-Val1}}$), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\text{V-Val1}}$), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\text{V-Val2}}$), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, überlappt, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 1.06 (ddq, $J = 13.5, 9.0, 7.3$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_3^{\text{V-Ile}}$), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\text{V-Val2}}$), 1.20 (ddq, $J = 13.5, 7.3, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_3^{\text{V-Ile}}$), 1.88 (sptd, $J = 6.8, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val2}}$), 2.08 (ddqd, $J = 10.8, 9.0, 7.0, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 2.22 (ddq, $J = 10.8, 6.7, 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val1}}$), 2.88 (s, 3H, $\text{NCH}_3^{\text{Val1}}$), 3.09 (dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 1H, $\text{PhCHH}^{\beta\text{-Phe}}$), 3.15 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{N}^{\text{Ile}}$), 3.31 (dd, $J = 14.0, 4.9$ Hz, 1H, $\text{PhCHH}^{\beta\text{-Ile}}$), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H, $\text{SNCH}^{\alpha\text{-Val2}}$), 4.81 (s, 1H, $\text{C}=\text{CHCO}$), 4.83 (dd, $J = 4.9, 3.4$ Hz, 1H, $\text{BnCH}^{\alpha\text{-Phe}}$), 5.02 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val1}}$), 5.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH), 6.44 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Ile}}$), 6.96-7.00 (m, 2H, $\text{H}^{\text{ar, Phenyl}}$), 7.18-7.23 (m, 3H, $\text{H}^{\text{ar, Phenyl}}$), 8.00-8.05 (m, 2H, $\text{H}^{\text{ar, Nosyl}}$), 8.29-8.34 (m, 2H, $\text{H}^{\text{ar, Nosyl}}$).

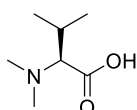
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 10.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 14.5 ($\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 15.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\text{V-Val2}}$), 17.8 & 19.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\text{V-Val1}}$), 20.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\text{V-Val2}}$), 25.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\text{V-Ile}}$), 27.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val1}}$), 30.3 ($\text{CH}_3\text{N}^{\text{Val1}}$), 30.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val2}}$), 31.8 ($\text{CH}_3\text{N}^{\text{Ile}}$), 34.4 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 35.6 ($\text{PhCH}_2^{\beta\text{-Phe}}$), 58.48*, 58.49*, 58.54*, 58.6 ($\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Ile}}$), 59.8 ($\text{BnCH}^{\alpha\text{-Phe}}$), 94.9 ($=\text{CHCO}$), 124.5 (C^{ar}), 127.2 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 128.6 (C^{ar}), 129.6 (C^{ar}), 134.7 (C^{ar}), 145.9/150.2 (C^{ar}), 169.2 ($=\text{CHCON}$), 170.8 (CO^{Val2}), 170.9 (CO^{Val1}), 172.1 (NCHCON), 178.3 (COCH_3); Zuordnung nicht eindeutig: $\text{OCH}_3/\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val1}}/\text{SNCH}^{\alpha\text{-Val2}}$.

$[\alpha]_D^{20} +61.7$ ($c = 0.94$, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9\text{NaS}^+$ 750.31432, gefunden 750.31347.

Dimethyl-L-Valin (115)

Eine Lösung aus L-Valin (352 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5.5 mL H_2O wird mit einer wässrigen Formaldehyd-Lösung (37 Gew.-%, 0.94 mL, 11.5 mmol, 3.8 Äquiv.) und Pd/C (10%, 112 mg) versetzt. Der Ansatz wird unter einer H_2 -Atmosphäre drei Tage gerührt. Anschließend wird die Suspension eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt und noch heiß über Celite abfiltriert. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wird ein weißer Feststoff erhalten, der ohne weitere Aufreinigung verwendet wird (401 mg, 92%).^[86]



Chemical Formula: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$
Molecular Weight: 145.2020

IR 3330, 2972, 2937, 2893, 2306, 1606, 1520, 1468, 1379, 1367, 1348, 1304, 1257, 1185, 1138, 1111, 1093, 1066, 1020, 1005, 963, 933, 915, 834, 781, 562.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val}}$), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val}}$), 2.28 (qqd, $J = 6.9, 6.8, 5.0$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val}}$), 2.82 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, $\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val}}$).

^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) 15.6 & 19.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val}}$), 25.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val}}$), 39.9 & 43.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 76.1 ($\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val}}$), 171.6 (CO).

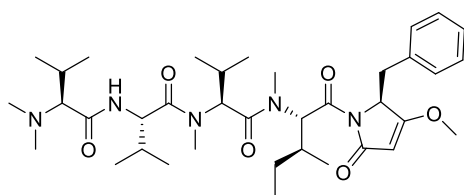
HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ 146.11756, gefunden 146.11714.

$[\alpha]_D^{20} +33.4$ ($c = 2.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), Lit^[86]: für Dimethyl-D-Valin $[\alpha]_D^{28} -33.6$ ($c = 2.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Caldoramid (4)

Analog zur Vorschrift von Verbindung **113** wird *p*Nos-L-Val-(NMe-L-Val)-(NMe-L-Ile)-(5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on) (**114**) (57 mg, 79 μmol , 1.0 Äquiv.) mit K_2CO_3 (65 mg, 473 μmol , 6.0 Äquiv.) und 2-Methyl-5-*tert*-butylthiophenol (35 μL , 189 μmol , 2.5 Äquiv.) in DMF (0.78 mL) Nosyl-Entschützt, um das primäre Amin zu erhalten.

Eine Lösung des Amins wird mit DMF (0.4 mL) und DIPEA (66 μL , 379 μmol , 4.8 Äquiv.) versetzt. Des Weiteren wird Dimethyl-L-Valin (**115**) (14 mg, 95 μmol , 1.2 Äquiv.) und HATU (36 mg, 95 μmol , 1.2 Äquiv.) in 0.3 mL DMF, gekühlt auf 0 °C für 20 Minuten gerührt und die Lösung des Amins wird zugegeben. Der Ansatz wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (EtOAc/EtOH 96:4) aufgereinigt. Es wird ein farbloser, amorpher Feststoff erhalten (34 mg, 64%).



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_6$
Molecular Weight: 669,9080

Schmelzpunkt 177-179 °C.

IR 3318, 2964, 2932, 1733, 1627, 1497, 1455, 1380, 1304, 1259, 1247, 1193, 1112, 1093, 1033, 1026, 965, 909, 807, 799, 729, 699, 670, 645.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val1}}$), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CHCH}_3^{\beta'\text{-Ile}}$), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val1}}$), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val3}}$), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val2}}$), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val2}}$), 1.02 (d,

$J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val3}}$, 1.13 (ddq, $J = 13.9, 8.7, 7.3$ Hz, 1H, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.26-1.30 (m, 1H, überlappt, $\text{CHHCH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 1.99 (sptd, $J = 6.7, 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val2}}$), 2.09 (sptd, $J = 6.7, 6.1$ Hz, 1H, überlappt, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val3}}$), 2.11 (m, 1H, überlappt, $\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 2.27 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.41 (dspt, $J = 11.0, 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val1}}$), 2.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val3}}$), 3.11 (dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 1H, $\text{PhCHH}^{\beta\text{-Phe}}$), 3.13 (s, 3H, $\text{NCH}_3^{\text{Val1}}$), 3.24 (s, 3H, $\text{NCH}_3^{\text{Ile}}$), 3.33 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1H, $\text{PhCHH}^{\beta\text{-Phe}}$), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (s, 1H, $\text{C}=\text{CHCO}$), 4.84 (dd, $J = 8.9, 5.9$ Hz, 1H, $\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val2}}$), 4.86 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1H, $\text{BnCH}^{\alpha\text{-Phe}}$), 5.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val1}}$), 6.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Ile}}$), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH^{Val2}), 7.00-7.04 (m, 2H, H^{ar}), 7.22 (m, 3H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 10.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\delta\text{-Ile}}$), 14.6 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 17.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val3}}$), 17.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val2}}$), 18.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val1}}$), 19.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val1}}$), 20.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val2}}$), 20.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Val3}}$), 25.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_3^{\gamma\text{-Ile}}$), 27.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val1}}$), 27.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val3}}$), 30.7 ($\text{NCH}_3^{\text{Val1}}$), 31.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Val2}}$), 31.9 ($\text{NCH}_3^{\text{Ile}}$), 34.4 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ile}}$), 35.6 ($\text{PhCH}_2^{\beta\text{-Phe}}$), 43.1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 53.8 ($\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val2}}$), 58.4 ($\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val1}}$), 58.5 (OCH_3), 58.7 ($\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Ile}}$), 59.8 ($\text{BnCH}^{\alpha\text{-Phe}}$), 76.6 ($\text{NCHCO}^{\alpha\text{-Val3}}$), 94.9 ($\text{C}=\text{CHCO}$), 127.2 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 129.7 (C^{ar}), 134.8 (C^{ar}), 169.2 ($=\text{CHCON}$), 171.3 (CO^{Val1}), 171.9 (CO^{Val3}), 172.3 (CO^{Ile}), 172.9 (CO^{Val2}), 178.2 (COCH_3).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_6^+$ 670.45186, gefunden 670.45381.

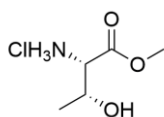
$[\alpha]_D^{20} -13.2$ (c 0.50, CH_3OH).

5.3 Synthesevorschriften JBIR-141/142

5.3.1 Vorschriften zu Abschnitt 3.2.2

Methyl L-Threoninat (Hydrochlorid)

100 mL CH₃OH werden auf 0 °C gekühlt und SOCl₂ (9.1 mL, 126 mmol, 1.5 Äquiv.) wird vorsichtig unter Argon eingetragen. Dann wird L-Threonin (10 g, 84 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und die Reaktion unter Rückfluss für 2 h gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird erneut mit Toluol versetzt und im Vakuum einkonzentriert. Dies wird mit Et₂O wiederholt. Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (11 g, 99%), das ohne weitere Aufreinigung verwendet wird.^[108]



Chemical Formula: C₅H₁₂ClNO₃
Molecular Weight: 169,61

IR 3260, 2960, 1741, 1590, 1504, 1441, 1384, 1294, 1234, 1113, 1045, 920.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 3.92 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, NCH^{α-Thr}), 4.28 (qd, *J* = 6.6, 4.1 Hz, 1H, CH(OH)^{β-Thr}).

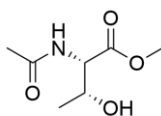
¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 20.5 (CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 53.5 (COOCH₃), 59.8 (NCH^{α-Thr}), 66.3 (CH(OH)^{β-Thr}), 169.7 (COOCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ (freies Amin) berechnet für C₅H₁₂O₃N⁺ 134.08117, gefunden 134.08101.

[α]_D²⁰ −11.3 (*c* = 2.0, H₂O), Lit^[175]: [α]_D²⁹ −14.9 (*c* = 2.1, H₂O).

(2S,3R)-Methyl 2-acetamido-3-hydroxybutanoat (147)

Methyl L-threoninat (Hydrochlorid) (14.2 g, 84 mmol, 1.0 Äquiv) wird mit 110 mL CH₂Cl₂ (abs) unter Argon versetzt und der Ansatz im Ultraschallbad suspendiert. Anschließend wird bei 0 °C Triethylamin (28.3 mL, 168 mmol, 2.0 Äquiv.) und Acetylchlorid (6.0 mL, 84 mmol, 1.0 Äquiv.) vorsichtig zugetropft. Nachdem der Ansatz 2 h lang bei 0 °C gerührt wurde, wird die Mischung über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum einkonzentriert. Anschließend erfolgt säulenchromatographische Aufreinigung (EtOAc/EtOH 95:5 -> 90:10). Das Produkt wird als weißer Feststoff erhalten (13.8 g, 94%).^[108]



Chemical Formula: $C_7H_{13}NO_4$
Molecular Weight: 175,18

R_f (SiO₂) 0.16 EtOAc 100%.

Schmelzpunkt 102.8 °C, Lit^[176]: 102 °C.

IR 3269, 3177, 2981, 1747, 1643, 1544, 1433, 1377, 1308, 1213, 1153, 1115, 1079, 988, 891, 856, 780, 736, 697, 633, 589.

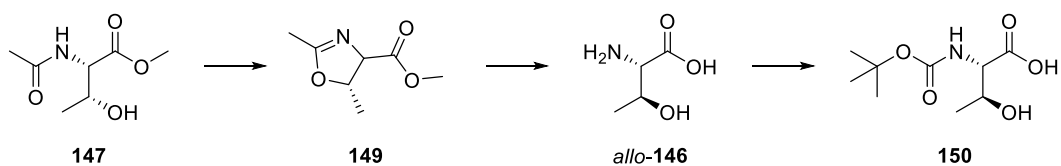
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 2.10 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 4.36 (qdd, J = 6.4, 4.3, 2.4 Hz, 1H, CH(OH)^{β-Thr}), 4.62 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H, NHCH^{α-Thr}), 6.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 20.1 (CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 23.2 (NHCOCH₃), 52.7 (COOCH₃), 57.4 (NCH^{α-Thr}), 68.1 (CH(OH)^{β-Thr}), 171.0 (NHCOCH₃), 171.8 (COOCH₃).

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ berechnet für C₇H₁₄O₄N⁺ 176.09173, gefunden 176.09163.

[α]_D²⁰ −2.9 (c = 1.26, CH₂Cl₂), Lit^[176]: [α]_D²⁰ −1.7 (c = 0.02, CH₂Cl₂).

(*Tert*-butoxycarbonyl)-*L*-allo-Threonin (**150**)

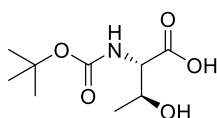


Analog zu Liu *et al.*^[108] wird (2*S*,3*R*)-Methyl 2-acetamido-3-hydroxybutanoat (**147**) (13.7 g, 78.2 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 38.7 mL SOCl₂ versetzt und die Reaktionslösung 19 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand wiederholt mit Cyclohexan versetzt und erneut im Vakuum einkonzentriert. Das entstandene Oxazolin **149** wird als braunes Harz erhalten und direkt weiterverwendet.

Das Zwischenprodukt wird mit 36 mL 10%iger HCl-Lösung (aq.) versetzt und 7 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Toluol versetzt, sowie unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt (3x). Es wird *L*-allo-Threonin (Hydrochlorid) (*allo*-**146**)

erhalten, welches nicht mittels Umkristallisation aufgereinigt werden kann. Es wird ohne Aufreinigung weiterverwendet.

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus L-*allo*-Threoninat (Hydrochlorid) in 160 mL 1M NaOH wird eine zweite Lösung aus Boc₂O (20.5 g, 93.8 mmol, 1.2 Äquiv.) in 62 mL 1,4-Dioxan zugegeben. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Ansatz wird 1M HCl angesäuert (pH 2) und mit EtOAc extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen (2x) und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1) und das gewünschte Produkt als leicht gelbes Öl erhalten (10.5 g, 61%).



Chemical Formula: C₉H₁₇NO₅

Molecular Weight: 219,24

R_f (SiO₂) 0.38 CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1, starkes tailing.

IR 3345, 2980, 2934, 1569, 1687, 1514, 1452, 1394, 1368, 1309, 1252, 1162, 1098, 1047, 1022, 958, 873, 849, 781, 669, 599.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.04 (qd, *J* = 6.3, 4.9 Hz, 1H, CH(OH)CH₃^{β-Thr}), 4.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, NHCH^{α-Thr}).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 19.3 (CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 28.7 (C(CH₃)₃), 60.8 (NHCH^{α-Thr}), 68.9 (CH(OH)CH₃^{β-Thr}), 80.7 (C(CH₃)₃), 158.0 (NHCO), 174.0 (COOH).

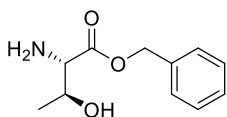
HRMS (ESI) *m/z* [M-H]⁻ berechnet für C₉H₁₆NO₅⁻ 218.10230, gefunden 218.10168.

[α]²²_D +31.2 (*c* = 0.58, CHCl₃); Lit^[177]: [α]²⁴_D +19.2 (*c* = 2.06, CHCl₃).

Benzyl L-allo-Threoninat (152)

Aus L-allo-Threonin (Hydrochlorid):

L-allo-Threonin (**146**) (Hydrochlorid, 2.61 g, 16.8 mmol, 1.00 Äquiv.) wird mit 150 mL Benzol versetzt und Benzylalkohol (25.0 mL, 24.0 mmol, 1.80 Äquiv.) sowie *p*-TsOH x H₂O (3.55 g, 18.5 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Der Ansatz wird ca. 28 h lang unter Rückfluss erhitzt und das entstehende Reaktionswasser mittels Wasserabscheider abgetrennt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit H₂O gewaschen. Der vereinigten Wasserphase wird NaHCO₃ (3.50 g) zugegeben und CH₂Cl₂ reextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand via Säulenchromatographie (EtOAc/EtOH 95:5) aufgereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten (2.2 g, 53%).



Chemical Formula: C₁₁H₁₅NO₃
Molecular Weight: 209,25

R_f (SiO₂) 0.19 EtOAc/EtOH 95:5.

IR 3367, 2971, 2933, 1731, 1587, 1498, 1456, 1377, 1261, 1214, 1165, 1135, 1082, 972, 914, 825, 747, 737, 696, 580.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 2.11 (br s, 3H, NH₂ & OH), 3.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, NCH^{α-Thr}), 4.04 (qd, *J* = 6.5, 3.7 Hz, 1H, CH(OH)CH₃^{β-Thr}), 5.14 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCHHPh), 5.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCHHPh), 7.28-7.38 (m, 5H, H^{ar}).

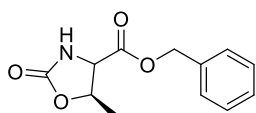
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 18.1 (CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 59.1 (NCH^{α-Thr}), 67.2 (OCH₂Ph), 68.1 (CH(OH)CH₃^{β-Thr}), 128.6 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 128.8 (C^{ar}), 135.5 (C^{ar}), 173.6 (COOBn).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₁₆NO₃⁺ 210.11247, gefunden 210.11220.

[α]_D²⁰ +11.1 (*c* = 0.93, CH₃OH).

Aus Benzyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-*allo*-Threoninat:

Benzyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-*allo*-Threoninat (**151**) (30 mg, 97 μ mol, 1.0 Äquiv.) wird vorgelegt und mit 1 mL CH_2Cl_2 versetzt. Die Lösung wird auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Trifluoressigsäure (70 μ L, 970 μ mol, 10.0 Äquiv.) zugetropft und der Ansatz über 4 h langsam auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gebracht. Es wird gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben, bis keine CO_2 -Entwicklung mehr beobachtet werden kann, und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand enthält neben dem gewünschten Benzyl L-*allo*-Threoninat (13 mg, 66%) ein Nebenprodukt. Dieses wird säulenchromatographisch abgetrennt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 + 0.1% NEt_3) und als Benzyl (4*S*,5*R*)-5-methyl-2-oxooxazolidin-4-carboxylat (**153**) (5 mg, 23%, farbloser Feststoff) identifiziert.



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
Molecular Weight: 235,24

Schmelzpunkt $80.1\text{ }^\circ\text{C}$.

R_f (SiO_2) 0.57 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2.

IR 3272, 3100, 3036, 2979, 2920, 1737, 1708, 1558, 1495, 1463, 1457, 1393, 1357, 1324, 1313, 1265, 1194, 1182, 1160, 1149, 1129, 1098, 1073, 1028, 1004, 997, 949, 932, 911, 897, 871, 831, 755, 742, 718, 698, 683, 621, 602, 578, 558.

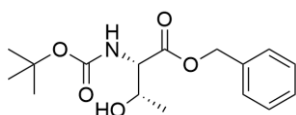
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{OCHCH}_3^{\gamma\text{-Thr}}$), 4.21 (qd, $J = 6.6, 3.5$ Hz, 1H, $\text{OCHCH}_3^{\beta\text{-Thr}}$), 4.67 (dd, $J = 7.8, 3.5$ Hz, 1H, $\text{NHCH}^{\alpha\text{-Thr}}$), 5.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCHHPh), 5.29 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, OCHHPh), 7.33-7.44 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 19.4 ($\text{OCHCH}_3^{\gamma\text{-Thr}}$), 58.2 ($\text{NHCH}^{\alpha\text{-Thr}}$), 68.3 (OCH_2Ph), 68.8 ($\text{OCHCH}_3^{\beta\text{-Thr}}$), 128.7 (C^{ar}), 128.9 (C^{ar}), 129.0 (C^{ar}), 134.7 (C^{ar}), 157.2 (NHCOO), 168.7 (COOBn).

$[\alpha]_D^{25} +9.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

Benzyl (tert-butoxycarbonyl)-L-allo-Threoninat (151)

(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L-allo*-Threonin (**150**) (256 mg, 1.17 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 5 mL CH₃OH gelöst und mit Cs₂CO₃ (209 mg, 0.64 mmol, 0.55 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wird gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wird. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, sodass ein leicht gelber Schaum entsteht. Dieser wird in 2.5 mL DMF aufgenommen und Benzylbromid (153 µL, 1.28 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Ein Niederschlag entsteht und die Suspension wird zwei Tage lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/EtOAc 2:1) und das gewünschte Produkt als farbloses Öl erhalten (325 mg, 90%).^[178]



Chemical Formula: C₁₆H₂₃NO₅
Molecular Weight: 309,36

R_f (SiO₂) 0.38 CH/EtOAc 2:1

IR 3397, 2978, 2933, 1694, 1499, 1456, 1392, 1367, 1250, 1157, 1098, 1045, 1017, 1001, 879, 846, 749, 697, 579.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.94 (br s, 1H, OH), 4.14-4.21 (m, 1H, CH(OH)CH₃^{β-Thr}), 4.40-4.49 (m, 1H, NHCH^{α-Thr}), 5.18-5.26 (m, 2H, OCH₂Ph), 5.40-5.50 (m, 1H, NH), 7.33-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

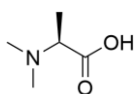
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 18.8 (CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 28.4 (C(CH₃)₃), 59.3 (NHCH^{α-Thr}), 67.6 (OCH₂Ph), 69.3 (CH(OH)CH₃^{β-Thr}), 80.7 (C(CH₃)₃), 128.5 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 128.8 (C^{ar}), 135.5 (C^{ar}), 159.1 (NHCO), 170.5 (COOBn).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₃NO₅Na⁺ 332.14684, gefunden 332.14669.

[α]_D²² -4.21 (*c* = 0.29, EtOAc).

Dimethyl L-alanin (155)

Zu einer Lösung aus L-Alanin (**154**) (1.20 g, 13.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in 25 mL H₂O wird eine wässrige Formaldehyd-Lösung (4.2 mL, 37%, 51.7 mmol, 3.8 Äquiv.) und Pd/C (0.50 g, 10%) zugegeben. Die Lösung wird mit H₂ gesättigt und unter einer H₂-Atmosphäre 3 Tage lang gerührt. Dann wird die Lösung 30 Minuten lang unter Reflux gerührt heiß über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum einkonzentriert. Anschließend wird dem Rückstand Toluol zugegeben und erneut die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als weißer Feststoff erhalten (1.56 g, 98%), der ohne weitere Aufreinigung verwendet wird.^[111]



Chemical Formula: C₅H₁₁NO₂
Molecular Weight: 117,15

Schmelzpunkt 115 °C, Lit^[179]: 121 °C .

IR 3346, 2940, 2062, 1596, 1527, 1475, 1454, 1393, 1359, 1328, 1295, 1243, 1193, 1144, 1095, 1082, 1040, 1003, 940, 878, 784, 771, 692, 639, 555.

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃^{β-Ala}), 2.57 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.30 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHCH₃^{α-Ala}).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂SO) 12.5 (CHCH₃^{β-Ala}), 40.5 (N(CH₃)₂), 64.8 (CHCH₃^{α-Ala}), 169.8 (COOH).

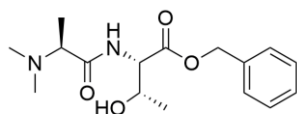
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₅H₁₂O₂N⁺ 118.08626, gefunden 118.08619.

[α]²⁰_D + 8.0 (*c* = 1.0, H₂O), Lit^[179]: [α]²⁹_D +12.32 (*c* = 1.87, H₂O).

Benzyl dimethyl-L-Alanyl-L-allo-Threoninat (156)

Dimethyl L-Alanin (**155**) (0.50 g, 4.26 mmol, 1.50 Äquiv) und Benzyl L-allo-Threoninat (**152**) (698 mg, 2.84 mmol, 1.00 Äquiv.), werden in 25 mL CH₂Cl₂ suspendiert und mit DIPEA (1.93 mL, 11.4 mmol, 4.00 Äquiv.), HOBt (576 mg, 4.26 mmol, 1.50 Äquiv.) und EDCI (817 mg, 4.26 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Es entsteht eine trübe Reaktionslösung, die für 12.5 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Der Ansatz wird mit CH₂Cl₂ verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand

mittels Säulenchromatographie gereinigt (EtOAc/EtOH 98:2 -> 96:4). Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (0.40 g, 40%), welches langsam kristallisiert.



Chemical Formula: $C_{16}H_{24}N_2O_4$
Molecular Weight: 308,38

Schmelzpunkt 57.8 °C.

IR 3365, 2978, 2938, 2877, 2831, 2787, 1739, 1656, 1506, 1456, 1378, 1323, 1298, 1261, 1187, 1161, 1144, 1100, 1043, 1029, 961, 913, 849, 749, 738, 697, 581.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $CH(OH)CH_3^{V-Thr}$), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $NCHCH_3^{\beta-Ala}$), 2.27 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, $NCHCH_3^{\alpha-Ala}$), 4.24 (qd, $J = 6.4, 3.7$ Hz, 1H, $CH(OH)CH_3^{\beta-Thr}$), 4.71 (dd, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 1H, $NHCH^{\alpha-Thr}$), 5.19 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, $OCHHPh$), 5.24 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, $OCHHPh$), 7.33-7.41 (m, 5H, H^{ar}), 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH).

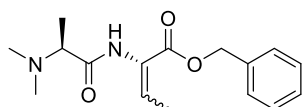
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 12.0 ($NCHCH_3^{\beta-Ala}$), 18.6 ($CH(OH)CH_3^{V-Thr}$), 42.4 ($N(CH_3)_2$), 58.3 ($NHCH^{\alpha-Thr}$), 64.7 ($NCHCH_3^{\alpha-Ala}$), 67.6 (OCH_2Ph), 69.3 ($CH(OH)CH_3^{\beta-Thr}$), 128.5 (C^{ar}), 128.75 (C^{ar}), 128.79 (C^{ar}), 135.1 (C^{ar}), 170.1 (CO^{Thr}), 175.7 (CO^{Ala}).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{16}H_{25}N_2O_4^+$ 309.18088, gefunden 309.18042.

$[\alpha]^{23}_D +28.4$ ($c = 0.42$, $CHCl_3$).

Benzyl (S)-2-(2-(dimethylamino)propanamido)but-2-enoat (158)

Benzyl dimethyl-L-alanyl-L-*allo*-threoninat (**156**) (100 mg, 289 μ mol, 1.00 Äquiv.), wird vorgelegt und in 9 mL THF (abs) unter Argon gelöst und auf 0 °C gekühlt. PPh_3 (149 mg, 566 μ mol, 1.96 Äquiv.) und DIAD (111 μ L, 566 μ mol, 1.96 Äquiv.) werden zugegeben und 1 h 40 Minuten unter Kühlung gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Produktgemisch säulenchromatographisch aufgetrennt (EtOAc/EtOH 98:2 + 0.1% NEt_3).



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}N_2O_3$
Molecular Weight: 290,3630

(E)-Diastereomer 1 (6 mg):

R_f (SiO₂) 0.67 Et₂O/EtOH 98:2 + 0.1% NEt₃.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, NCHCH₃^{β-Ala}), 2.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, C=CHCH₃), 2.22 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, NCHCH₃^{α-Thr}), 5.27 (s, 2H, OCH₂Bn), 7.20 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, C=CHCH₃), 7.33-7.42 (m, 5H, H^{ar}), 9.33 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 11.0 (NCHCH₃^{β-Ala}), 14.5 (C=CHCH₃), 42.2 (N(CH₃)₂), 65.1 (NCHCH₃^{α-Ala}), 67.2 (OCH₂Bn), 125.7 (C=CHCH₃), 128.4 (C^{ar}), 128.47 & 128.54 (C=CHCH₃ & C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 135.5 (C^{ar}), 164.1 (COO), 173.0 (CO^{Ala}).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₃O₃N₂⁺ 291.17032, gefunden 291.16945.

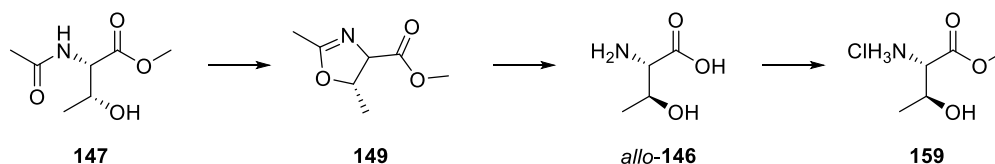
(Z)-Diastereomer 2 (1 mg):

R_f (SiO₂) 0.47 Et₂O/EtOH 98:2 + 0.1% NEt₃.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, NCHCH₃^{β-Ala}), 1.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, C=CHCH₃), 2.28 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.07 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, NCHCH₃^{α-Ala}), 5.19 (s, 2H, OCH₂Bn), 6.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, C=CHCH₃), 7.31-7.40 (m, 5H, H^{ar}), 8.68 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 11.6 (NCHCH₃^{β-Ala}), 14.8 (C=CHCH₃), 42.4 (N(CH₃)₂), 65.1 (NCHCH₃^{α-Ala}), 67.1 (OCH₂Bn), 126.2 (C=CHCH₃), 128.44 (C^{ar}), 128.45 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 134.1 (C=CHCH₃), 135.7 (C^{ar}), 164.6 (COO), 172.9 (CO^{Ala}).

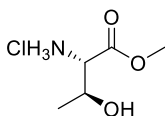
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₃O₃N₂⁺ 291.17032, gefunden 291.16928.

Methyl-L-*allo*-Threoninat (159)

Analog zu Liu *et al.*^[108] wird (2*S*,3*R*)-Methyl 2-acetamido-3-hydroxybutanoat (**147**) (13.7 g, 78.2 mmol, 1.0 Äquiv.) mit 38.7 mL SOCl₂ versetzt und die Reaktionslösung 19 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand wiederholt mit Cyclohexan versetzt und erneut im Vakuum einkonzentriert. Das entstandene Oxazolin **149** wird als braunes Harz erhalten und direkt weiter verwendet.

Das Zwischenprodukt wird mit 36 mL 10%iger HCl-Lösung (aq.) versetzt und 7 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit Toluol versetzt und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Es wird L-*allo*-Threonin (Hydrochlorid) (*allo*-**146**) erhalten. Es wird ohne Aufreinigung weiterverwendet.

Das Rohprodukt wird in 100 mL CH₃OH (abs) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Reaktionslösung wird vorsichtig SOCl₂ (8.5 mL, 117 mmol, 1.5 Äquiv.) getropft und weitere 5 Minuten bei 0 °C gerührt sowie 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und wiederholt unter vermindertem Druck entfernt (3x). Dies erfolgt noch zwei Mal mit Et₂O. Methyl L-*allo*-Threoninat (Hydrochlorid) (**159**) wird aus EtOAc/EtOH kristallisiert und wird als weißer Feststoff erhalten (11.9 g, 90% über drei Stufen).



Chemical Formula: C₅H₁₂ClNO₃
Molecular Weight: 169,61

Schmelzpunkt 109-111°C, Lit^[180]: 95-97°C.

IR 3393, 2899, 2926, 1736, 1600, 1582, 1524, 1495, 1437, 1381, 1346, 1235, 1167, 1119, 1057, 1031, 966, 927, 888, 833, 794, 649, 563.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 3.86 (s, 3H, COOCH₃), 4.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, NCH^{α-Thr}), 4.25 (qd, *J* = 6.6, 3.6 Hz, 1H, CH(OH)^{β-Thr}).

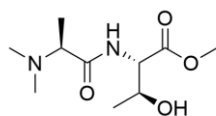
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 18.6 (CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 53.6 (COOCH₃), 59.5 (NCH^{α-Thr}), 66.6 (CH(OH)^{β-Thr}), 168.9 (COOCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₅H₁₂O₃N⁺ (freies Amin) 134.08117, gefunden 134.08089.

[α]_D²⁰ +21.7° (*c* = 1.05, MeOH), Lit^[180]: [α]_D²⁶ +28.0° (*c* = 0.1, MeOH).

Methyl dimethyl-L-Alanyl-L-allo-Threoninat (160)

Zu einer Lösung aus Methyl L-*allo*-Threoninat (Hydrochlorid) (**159**) (123 mg, 0.73 mmol, 1.0 Äquiv.) und Dimethyl L-Alanin (**155**) (85.2 mg, 0.73 mmol, 1.0 Äquiv.) in 7.3 mL CH₂Cl₂ werden DIPEA (495 µL, 2.91 mmol, 4.0 Äquiv.) sowie HOBt x H₂O (118 mg, 0.87 mmol, 1.2 Äquiv.) und EDCI (168 mg, 0.87 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben. Die Lösung rührt 24 h lang bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird durch Zugabe von CH₂Cl₂ verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/EtOH 96:4). Das Dipeptid wird als farbloses Öl erhalten (91 mg, 54%).



Chemical Formula: C₁₀H₂₀N₂O₄
Molecular Weight: 232,28

R_f (SiO₂) 0.18 EtOAc/EtOH 8:2.

IR 3370, 2978, 2951, 2871, 2832, 2787, 1740, 1656, 1511, 1454, 1436, 1372, 1298, 1262, 1202, 1161, 1133, 1100, 1044, 1030, 933, 602, 585, 569, 555.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 1.23 (überlappt d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃^{β-Ala}), 1.23(überlappt, d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 2.31 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.01 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CHCH₃^{α-Ala}), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 4.05 (qd, *J* = 6.4, 5.1 Hz, 1H, CH(OH)^{β-Thr}), 4.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, NHCH^{α-Thr}).

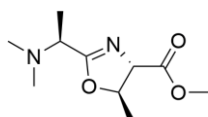
¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 14.3 (CHCH₃^{β-Ala}), 19.8 (CH(OH)CH₃^{γ-Thr}), 42.6 (N(CH₃)₂), 52.6 (COOCH₃), 59.3 (NHCH^{α-Thr}), 65.8 (CHCH₃^{α-Ala}), 68.8 (CH(OH)^{β-Thr}), 172.12 (COOCH₃^{Thr}), 176.3 (CO^{Ala}).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₀H₂₁O₄N₂⁺ 233.14958, gefunden 233.14900.

[α]_D²² −15.1 (*c* = 1.0, CH₃OH).

Methyl (4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(dimethylamino)ethyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carboxylat (161)

Das Dipeptid **160** (240 mg, 1.03 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 18 mL THF (abs) unter Argon gelöst, mit PPh₃ (531 mg, 2.03 mmol, 1.96 Äquiv.) versetzt und die Reaktion auf 0 °C gekühlt. Es wird DIAD (398 µL, 2.03 mmol, 1.96 Äquiv.) zugegeben und 3 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt via Säulenchromatographie aufgereinigt (EtOAc/EtOH 6:4 + 1% NEt₃). Das gewünschte Produkt wird als gelbes Öl erhalten (100 mg, 45%).



Chemical Formula: C₁₀H₁₈N₂O₃
Molecular Weight: 214,27

R_f (SiO₂) 0.32 EtOAc/EtOH 6:4 + NH₄OH.

IR 2980, 2942, 2871, 2829, 2782, 1740, 1646, 1452, 1438, 1376, 1309, 1266, 1201, 1173, 1096, 1078, 1043, 1016, 987, 962, 939, 867, 798, 745, 722, 607.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, NCHCH₃^{β-Ala}), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, OCHCH₃^{γ-Thr}), 2.34 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.37 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, NCHCH₃^{α-Ala}), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 4.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, NCHCO^{α-Thr}), 4.83 (dq, *J* = 6.7, 6.4 Hz, 1H, OCHCH₃^{β-Thr}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 15.2 (NCHCH₃^{β-Ala}), 21.1 (OCHCH₃^{γ-Thr}), 42.1 (N(CH₃)₂), 52.7 (COOCH₃), 58.4 (NCHCH₃^{α-Ala}), 74.3 (NCHCO^{α-Thr}), 78.8 (OCHCH₃^{β-Thr}), 169.9 (C=N), 171.7 (COOCH₃^{Thr}).

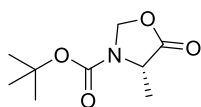
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₀H₁₉N₂O₃⁺ 215.13902, gefunden 215.13847.

[α]_D²² +122.3 (*c* = 0.75, CH₂Cl₂).

5.3.2 Vorschriften zu Abschnitt 3.2.3

(4S)-N-Tert-butyloxycarbonyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-on (168)

Boc-L-Alanin (**167**) (3.00 g, 16.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 150 mL Benzol gelöst und Paraformaldehyd (0.62 g, 21.0 mmol, 1.30 Äquiv.) und *p*-TosOH (0.14 g, 0.8 mmol, 0.05 Äquiv.) zugegeben und die Mischung über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Reaktion mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit 5% KHCO₃-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum wird ein farbloser Feststoff erhalten (2.46 g, 77%), der ohne weitere Aufreinigung verwendet wird.^[181]



Chemical Formula: C₉H₁₅NO₄
Molecular Weight: 201,22

Schmelzpunkt 66-68°C, Lit^[181]: 64-67 °C.

IR 2980, 2934, 1798, 1701, 1479, 1451, 1387, 1367, 1325, 1291, 1256, 1163, 1134, 1097, 1042, 1002, 868, 809, 768, 713, 670.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃^{β-Ala}, überlappt), 4.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHCH₃^{α-Ala}), 5.22 (dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H, NCHH), 5.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, NCHH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 16.9 (CHCH₃^{β-Ala}), 28.4 (C(CH₃)₃), 50.8 (CHCH₃^{α-Ala}), 77.6 (NCH₂), 82.1 (C(CH₃)₃), 128.5 (NCO), 173.5 (COO).

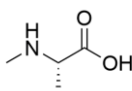
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₆O₄N⁺ 202.10738, gefunden 202.10713.

[α]_D²³ +100.3 (*c* = 1.0, CHCl₃); Lit^[181]: [α]_D²⁰ + 78.1 (*c* = 1.0, CHCl₃).

Methyl-L-Alanin (169)

(4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-on (**168**) (2.46 g, 12.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 70 mL CH₂Cl₂ gelöst und Et₃SiH (6.53 mL, 40.8 mmol, 3.3 Äquiv.) und 70 mL Trifluoressigsäure zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h lang gerührt und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Toluol gelöst und erneut im Vakuum einkonzentriert. Die azeotropische Destillation wird zwei mal mit Toluol und ein mal mit Et₂O wiederholt. Ein leicht oranger Feststoff wird

erhalten, der aus CH₃OH umkristallisiert wird. Das gewünschte Produkt wird als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.25 g, 99%).^[117]



Chemical Formula: C₄H₉NO₂
Molecular Weight: 103,12

Schmelzpunkt 140 °C (aus CH₃OH/Et₂O).

IR 3046, 2803, 2487, 2279, 1957, 1644, 1475, 1460, 1437, 1370, 1308, 1254, 1180, 1145, 1108, 1016, 890, 826, 795, 722, 603.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CHCH₃^{β-Ala}), 2.72 (s, 3H, NHCH₃), 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CHCH₃^{α-Ala}).

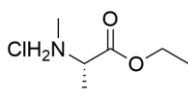
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 14.7 (CHCH₃^{β-Ala}), 31.6 (NHCH₃), 57.7 (CHCH₃^{α-Ala}), 172.0 (COOH).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₄H₁₀O₂N⁺ 104.07061, gefunden 104.07080.

[α]²³_D —52.9 (*c* = 1.0, CHCl₃); Lit^[182]: [α]_D —38.7 (*c* = 1.0, CHCl₃) keine Temperatur angegeben.

Ethyl methyl-L-Alaninat (Hydrochlorid) (170)

Eine Lösung aus *N*-Methyl-L-alanin (**169**) (0.5 g, 4.8 mmol, 1.0 Äquiv.) in 10 mL EtOH wird auf 0 °C gekühlt. SOCl₂ (1.1 mL, 14.5 mmol, 3.0 Äquiv.) wird tropfenweise vorsichtig zugegeben. Nach 30 Minuten wird die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und erneut im Vakuum eingeeengt. Dies wird zwei Mal mit Toluol und zwei Mal mit Et₂O wiederholt, bis ein farbloser Feststoff entsteht. Dieser wird aus Aceton umkristallisiert (0.5 g, 85%).



Chemical Formula: C₆H₁₄ClNO₂
Molecular Weight: 167,63

Schmelzpunkt 47 °C.

IR 2949, 2803, 2746, 2629, 2598, 2540, 2469, 2443, 1713, 1586, 1457, 1414, 1365, 1305, 1238, 1193, 1168, 1104, 1051, 1039, 1017, 889, 862, 822, 730, 609.

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 2.54 (s, 3H, NCH_3), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_3^{\alpha\text{-Ala}}$), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

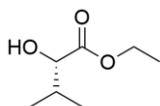
^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 13.85 (OCH_2CH_3), 13.93 ($\text{CHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 30.4 (NCH_3), 55.0 ($\text{CHCH}_3^{\alpha\text{-Ala}}$), 61.9 (OCH_2CH_3), 169.3 (COO).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$ (freies Amin) 132.10245, gefunden 132.10160.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} + 2.9$ ($c = 1.0$, EtOH).

Ethyl (*S*)-2-hydroxy-3-methylbutanoat (171)

Zu einer Lösung aus (*S*)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**164**) (2.5 g, 21.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in 25 mL EtOH wird H_2SO_4 (0.6 mL, 10.5 mmol, 0.5 Äquiv.) zugegeben und die Lösung 3 h lang unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Et_2O gelöst sowie mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Es wird ein farbloses Öl erhalten (2.5 g, 81%).



Chemical Formula: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$
Molecular Weight: 146,19

IR 3488, 2965, 2934, 2876, 1730, 1651, 1468, 1450, 1388, 1379, 1260, 1213, 1179, 1139, 1071, 1032.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Hiv}}$), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Hiv}}$), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.07 (sptd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Hiv}}$), 2.79 (s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, $\text{COCH}^{\alpha\text{-Hiv}}$), 4.24 & 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COCH_2CH_3).

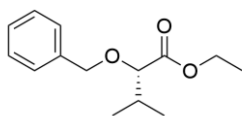
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 14.4 (OCH_2CH_3), 16.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Hiv}}$), 18.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Hiv}}$), 32.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Hiv}}$), 61.7 (OCH_2CH_3), 75.1 ($\text{COCH}^{\alpha\text{-Hiv}}$), 162.5 (COOCH_3).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+$ 169.08352, gefunden 169.08320.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} + 7.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Lit^[183]: für Ethyl (*R*)-2-hydroxy-3-methylbutanoat $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 9.5$ ($c = 1$, CHCl_3).

Ethyl (S)-2-(benzyloxy)-3-methylbutanoat (172)

Zu einer gekühlten Suspension aus NaH (60% in mineral oil, 448 mg, 11.2 mmol, 1.3 Äquiv.) in 15 mL THF (abs) wird unter Argon Ethyl (S)-2-hydroxy-3-methylbutanoat (**171**) (1.26 g, 8.6 mmol, 1.0 Äquiv.) tropfenweise zugegeben. Nach 5 Minuten wird Benzylbromid (1.33 mL, 11.2 mmol, 1.3 Äquiv.) sowie TBAI (321 mg, 0.9 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird per Dünnschichtchromatographie bestimmt (CH/EtOAc 4:1). Die Reaktionslösung wird mit Et₂O verdünnt und H₂O vorsichtig zugegeben. Die Phasen werden anschließend getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen sowie über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 15:1). Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten (1.62 g, 80 %).



Chemical Formula: C₁₄H₂₀O₃
Molecular Weight: 236,31

R_f (SiO₂) 0.31 (CH/EtOAc 15:1).

IR 2966, 2934, 2875, 1744, 1730, 1498, 1455, 1388, 1368, 1347, 1261, 1185, 1140, 1093, 1072, 1028, 908, 852, 736, 697, 620.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.10 (sptd, *J* = 6.8, 5.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 3.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OCH^{α-Hiv}), 4.23 (qd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1H, CH₂CH₃), 4.39 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCHHPh), 4.72 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCHHPh), 7.27-7.40 (m, 5H, H^{ar}).

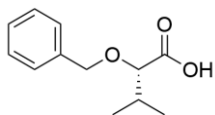
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 14.5 (CH₂CH₃), 18.0 (CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 18.9 (CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 31.7 (CH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 60.7 (CH₂CH₃), 72.6 (OCH₂Ph), 83.5 (OCH^{α-Hiv}), 127.9 (C^{ar}), 128.1 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 137.9 (C^{ar}), 172.6 (COO).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₀O₃Na⁺ 259.13047, gefunden 259.12993.

[α]²²_D −81.7 (*c* = 1.0, CHCl₃).

(S)-2-(Benzyloxy)-3-methylbutansäure (173)

Eine Lösung aus Ethyl (S)-2-(benzyloxy)-3-methylbutanoat (**172**) (330 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äquiv.) in 1.5 mL EtOH wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird eine Lösung aus KOH (78 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äquiv.) in 1.5 mL H₂O tropfenweise zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit 1M NaOH verdünnt und die wässrige Phase mit Et₂O gewaschen. Die organische Phase wird mit wenig gesättigter NaHCO₃-Lösung rückextrahiert. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit 1M HCl (pH 2) angesäuert und drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Es wird ein farbloses Öl erhalten (258 mg, 89%).^[119,120]



Chemical Formula: C₁₂H₁₆O₃

Molecular Weight: 208.26

IR 3080, 2965, 2876, 1714, 1498, 1455, 1389, 1369, 1209, 1182, 1140, 1072, 1029, 984, 736, 698.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 2.18 (sptd, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 3.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, COCH^{α-Hiv}), 4.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCHHPh), 4.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OCHHPh), 7.29-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

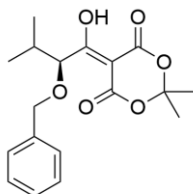
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 17.5 (CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 18.9 (CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 31.7 (CH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 73.4 (OCH₂), 83.0 (COCH^{α-Hiv}), 128.2 (C^{ar}), 128.3 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 137.2 (C^{ar}), 176.2 (COO).

HRMS (ESI) *m/z* [M-H]⁻ berechnet für C₁₂H₁₅O₃⁻ 207.10157, gefunden 207.10074.

[α]_D²² —80.0 (*c* = 1.0, THF); Lit^[184]: [α]_D²⁵ —84.0 (*c* = 1.0, THF).

(S)-5-(2-(Benzyloxy)-1-hydroxy-3-methylbutyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (174)

Zu einer Lösung aus (S)-2-(Benzyloxy)-3-methylbutansäure (**173**) (138 mg, 0.66 mmol, 1.0 Äquiv.) in 7 mL CH₂Cl₂ (abs) wird EDCI (152 mg, 0.80 mmol, 1.2 Äquiv.) sowie DMAP (81 mg, 0.66 mmol, 1.0 Äquiv.) unter Argon zugegeben. Die Mischung wird 25 Minuten lang gerührt und anschließend Meldrumsäure (105 mg, 0.73 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben. Die gelbe Lösung wird 24 h lang gerührt und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc gelöst und die organische Phase mit 1M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem über Na₂SO₄ getrocknet wurde, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um ein gelbes Öl zu erhalten (189 mg, 85%), welches ohne weitere Aufreinigung verwendet wird.^[123]



Chemical Formula: C₁₈H₂₂O₆
Molecular Weight: 334,37

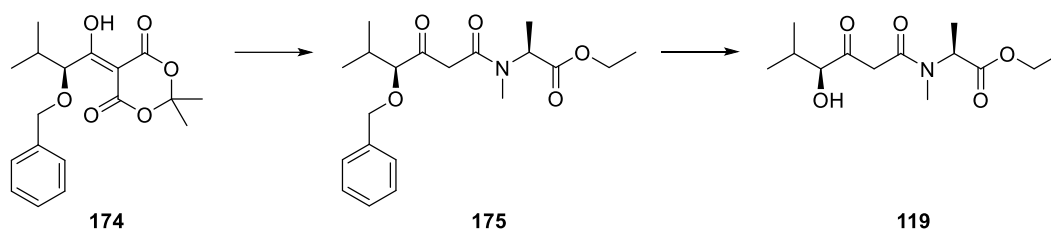
IR 2965, 2875, 1737, 1664, 1567, 1497, 1455, 1413, 1394, 1381, 1343, 1270, 1203, 1150, 1070, 1023, 973, 936, 908, 800, 732, 697, 649.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 1.71 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.73 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.13 (sptd, *J* = 6.9, 5.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 4.56 (s, 2H, CHOCH₂), 5.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHOCH₂^{α-Hiv}), 7.27-7.39 (m, 5H, H^{ar}), 15.46 (s, 1H, OH).

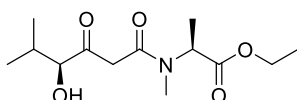
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₃O₆⁺ 335.14891, gefunden 335.14859.

Da das Produkt nicht weiter aufgereinigt werden kann, wird kein Drehwert gemessen.

Ethyl N-((S)-4-hydroxy-5-methyl-3-oxohexanoyl)-N-methyl-L-Alaninat (119)



(S)-5-(2-(Benzyloxy)-1-hydroxy-3-methylbutyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**174**) (189 mg, 0.57 mmol, 1.2 Äquiv.) wird in 4 mL Toluol (abs) gelöst und Ethyl methyl-L-alaninat Hydrochlorid (**170**) (62 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äquiv) und Triethylamin (72 μ L, 0.52 mmol, 1.1 Äquiv.) werden zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Reflux 24 h lang gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 4:1). Es wird die β -Ketoverbindung als leicht gelbes Öl erhalten (84 mg, 41%). Das Öl wird in CH_3OH gelöst und Pd/C (10%, 15 mg) wird zugegeben^[185]. Der Ansatz wird unter eine H_2 -Atmosphäre gesetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Suspension über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum entfernt, um das Produkt als gelbes Öl zu erhalten (48 mg, 80%).



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 273,33

IR 3453, 2966, 2937, 2876, 1734, 1627, 1465, 1368, 1315, 1209, 1181, 1092, 1022, 950, 860, 785, 556.

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) Isomerengemisch aus mindestens drei Spezies. Hauptisomer: 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)^{\gamma\text{-Hiv}}$), 1.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{NCHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)^{\gamma\text{-Hiv}}$), 2.16 (sptd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)^{\beta\text{-Hiv}}$), 2.33 (s, 3H, NCH₃), 3.11 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, COCHHCO), 3.40 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, COCHHCO), 3.84 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{COCH}(\text{OH})^{\alpha\text{-Hiv}}$), 5.09 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{NCHCH}_3^{\alpha\text{-Ala}}$).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) Hauptisomer: 14.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)^{\gamma\text{-Hiv}}$), 14.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)^{\gamma\text{-Hiv}}$), 16.0 (OCH_2CH_3), 19.8 ($\text{NCHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 31.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Hiv}}$), 31.6 (NCH₃), 45.7 (COCH_2CO), 52.8 ($\text{NCHCH}_3^{\alpha\text{-Ala}}$), 61.1 (OCH_2CH_3), 85.7 ($\text{COCH}(\text{OH})^{\alpha\text{-Hiv}}$), 168.1 (NCO), 171.3 (COO^{Ala}), 207.5 ($\text{COCH}(\text{OH})$).

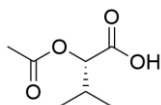
HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NNa}^+$ 296.14684, gefunden 296.14606.

$[\alpha]_D^{20}$ -23.7 ($c = 0.53$, CH_2Cl_2).

5.3.3 Vorschriften zu Abschnitt 3.2.4

(S)-2-Acetoxy-3-methylbutansäure (177)

Zum Edukt, (S)-2-Hydroxy-3-methyl-butansäure (**164**) (500 mg, 4.23 mmol, 1.0 Äquiv.) wird Acetylchlorid (0.51 mL, 7.62 mmol, 1.8 Äquiv.) bei Raumtemperatur zugetropft. Die entstehende Lösung wird 5 h lang gerührt. Dann wird überschüssiges Acetylchlorid durch azeotrope Destillation mit Toluol und Diethylether im Vakuum entfernt. Ein farbloses Öl wird erhalten (677 mg, 99%), welches ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.^[131]



Chemical Formula: C₇H₁₂O₄
Molecular Weight: 160,16900

R_f (SiO₂) 0.26 CH/EtOAc 1:1.

IR 3500, 3141, 2971, 2940, 2881, 1718, 1469, 1429, 1393, 1373, 1227, 1184, 1130, 1112, 1035, 905, 728, 642.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.03 & 1.04 (je d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 2.16 (s, 3H, COOCH₃), 2.28 (sptd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H, CH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 4.89 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, COOCH^{α-Hiv}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 17.3 & 18.9 (CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 20.7 (COOCH₃), 30.1 (CH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 76.4 (COOCH^{α-Hiv}), 171.1 (COOCH₃), 174.4 (COOH).

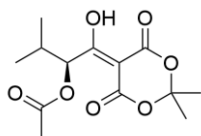
HRMS (ESI) *m/z* [M-H]⁻ berechnet für C₇H₁₁O₄⁻ 159.06519, gefunden 159.06523.

[α]_D²⁹ -24.9 (*c* = 1.0, CH₃OH) Lit^[131]: [α]_D²⁰ -22.2 (*c* = 0.01, CH₃OH).

(S)-1-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl acetat (178)

(S)-2-Acetoxy-3-methylbutansäure (**177**) (339 mg, 2.12 mmol, 1.0 Äquiv.) wird unter Argon in 22.5 mL CH₂Cl₂ (abs) gelöst und EDCI (487 mg, 2.54 mmol, 1.2 Äquiv.) sowie DMAP (259 mg, 2.12 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Der Ansatz wird für 30 Minuten gerührt und Meldrumsäure (336 mg, 2.33 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben. Die gelbe Lösung wird über Nacht gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die EtOAc-Phase wird ein Mal mit 1M HCl und ein Mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Es wird ein gelbes Öl erhalten (560 mg, 92%), welches ohne weitere Aufreinigung direkt weiterverwendet wird.



Chemical Formula: $C_{13}H_{18}O_7$
Molecular Weight: 286,28

IR 2972, 2943, 2879, 1737, 1668, 1574, 1466, 1419, 1394, 1382, 1372, 1350, 1294, 1270, 1228, 1202, 1153, 1081, 1022, 973, 939, 914, 902, 840, 797, 730, 637, 606, 565.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $CH(CH_3)(CH_3)^{\gamma-Hiv}$), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $CH(CH_3)(CH_3)^{\gamma-Hiv}$), 1.75 & 1.77 (je s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.15 (s, 3H, $COOCH_3$), 2.29 (qqd, $J = 7.0, 6.7, 4.3$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2^{\beta-Hiv}$), 6.01 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, $COOCH^{\alpha-Hiv}$), 15.51 (s, 1H, OH).

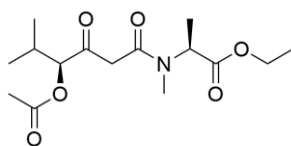
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 16.9 & 19.5 ($CH(CH_3)_2^{\gamma-Hiv}$), 20.5 ($COOCH_3$), 26.8 & 27.1 ($C(CH_3)_2$), 31.0 ($CH(CH_3)_2^{\beta-Hiv}$), 76.6 ($COOCH^{\alpha-Hiv}$), 91.6 ($C(OH)=C^{qu}$), 105.8 ($C(CH_3)_2$), 159.9 ($C^{qu}COO$), 171.0 ($COOCH_3$), 193.4 ($C(OH)=C^{qu}$).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{13}H_{18}O_7Na^+$ 309.09447, gefunden 309.09459.

$[\alpha]^{25}_D -1.4$ ($c = 1.3$, $CHCl_3$).

Ethyl N-((S)-4-acetoxy-5-methyl-3-oxohexanoyl)-N-methyl-L-Alaninat (179)

Das Meldrumsäure-Addukt **178** (560 mg, 1.96 mmol, 1.2 Äquiv.), wird unter Argon vorgelegt und in Toluol (abs) (13 mL) gelöst. Es werden Ethyl methyl-L-alaninat Hydrochlorid (**170**) (273 mg, 1.63 mmol, 1.0 Äquiv.) und Triethylamin (0.25 mL, 181 mg, 1.79 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und über Nacht unter Reflux gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 2:1). Es wird ein gelbes Öl erhalten (339 mg, 55%).



Chemical Formula: $C_{15}H_{25}NO_6$
Molecular Weight: 315,37

R_f (SiO_2) 0.40 CH/EtOAc 2:1.

IR 2971, 2941, 2876, 1737, 1638, 1595, 1491, 1467, 1373, 1322, 1231, 1124, 1095, 1030, 957, 861, 786, 612.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) Gemisch aus mehreren Isomeren, Haup-Keto und Haupt-Enol:

β -Keto-Isomer: 0.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)^{\gamma\text{-Hiv}}$), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)^{\gamma\text{-Hiv}}$), 1.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, $\text{NCHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 2.15 (s, 3H, COOCH_3), 2.36 (dq, $J = 10.7, 6.8, 5.8$ Hz, 1H, $\text{OCHCH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Hiv}}$), 2.92 (s, 3H, NCH_3), 3.64 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, COCHHCO), 3.72 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, COCHHCO), 4.18 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.98 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{OCHCH}(\text{CH}_3)_2^{\alpha\text{-Hiv}}$), 5.22 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

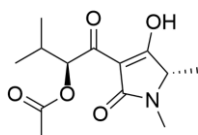
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) Gemisch aus mehreren Isomeren, Hauptisomer: 14.3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 14.5 ($\text{NCHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 16.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Hiv}}$), 19.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2^{\gamma\text{-Hiv}}$), 20.7 (COOCH_3), 29.4 ($\text{OCHCH}(\text{CH}_3)_2^{\beta\text{-Hiv}}$), 32.3 (NCH_3), 47.3 (COCH_2CO), 52.5 ($\text{NCHCH}_3^{\alpha\text{-Ala}}$), 61.4 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 78.4 ($\text{OCHCH}(\text{CH}_3)_2^{\alpha\text{-Hiv}}$), 166.7 (COCH_2CON), 171.0 (COOCH_3), 171.8 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 201.0 (COCH_2CON).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{NNa}^+$ 338.15741, gefunden 338.15707.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -62.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

***(S)*-1-((*S*)-4-Hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl acetat (**181**)**

Das β -Ketoamid, Ethyl *N*-((*S*)-4-acetoxy-5-methyl-3-oxohexanoyl)-*N*-methyl-L-alaninat (**179**) (29 mg, 92 μmol , 1.0 Äquiv.), wird unter Argon in 0.5 mL THF (abs) gelöst und bei Raumtemperatur mit TBAF (1M in THF, 0.18 mL 184 μmol , 2.0 Äquiv.) versetzt. Nach 30 Minuten ist das Edukt abreagiert (Dünnschichtchromatographie CH/EtOAc 1:2) und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Et_2O aufgenommen und zwei Mal mit gesättigter NH_4Cl -Lösung ausgeschüttelt, anschließend wird mit wenig H_2O nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand zwei Mal mit Toluol versetzt und jeweils im Vakuum einkonzentriert. Es wird ein farbloses bis leicht oranges Öl erhalten (24 mg, 97%), welches nicht weiter aufgereinigt wird.^[127]



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$
Molecular Weight: 269,30

R_f (SiO₂) 0.21 CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1.

IR 2974, 2934, 2876, 1744, 1712, 1649, 1627, 1450, 1372, 1268, 1233, 1159, 1033, 927, 793, 610, 578.

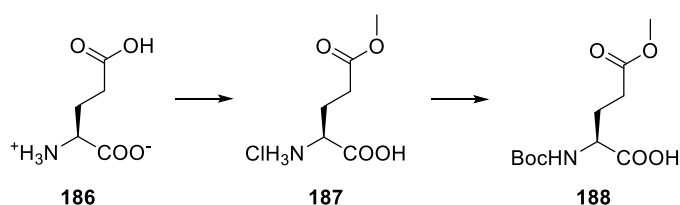
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)^{γ-Hiv}), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)^{γ-Hiv}), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, NCHCH₃^{β-Ala}), 2.10 (s, 3H, COOCH₃), 2.24 (sptd, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 1H, OCHCH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 2.99 (s, 3H, NCH₃), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, NCHCH₃^{α-Ala}), 5.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, OCHCH(CH₃)₂^{α-Hiv}).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) 14.9 (NCHCH₃^{β-Ala}), 17.0 & 19.4 (CH(CH₃)₂^{γ-Hiv}), 20.3 (COOCH₃), 26.8 (NCH₃), 31.6 (OCHCH(CH₃)₂^{β-Hiv}), 63.0 (NCHCH₃^{α-Ala}), 78.1 (OCHCH(CH₃)₂^{α-Hiv}), 101.8 (COC^{qu}, C3-TA), 172.3 (COOCH₃), 172.7 (NCO, C2-TA), 188.1 (COC^{qu}), 194.9 (NCH(CH₃)C(OH), C4-TA).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₂₀NO₅⁺ 270.13360, gefunden 270.13291.

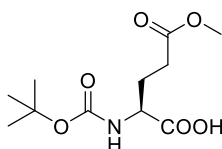
[α]_D²⁵ −1.8 (*c* = 0.7, CHCl₃).

(*S*)-2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methoxy-5-oxopentansäure (188**)**



L-Glutaminsäure (**186**) (3.68 g, 25 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 75 mL CH₃OH (abs) unter Argon gelöst und auf 0 °C gekühlt. Trimethylsilylchlorid (6.98 mL, 55 mmol, 2.2 Äquiv.) wird vorsichtig zugetropft und die Lösung wird 10 Minuten lang gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und (*S*)-2-Amino-5-methoxy-5-oxopentansäure (**187**) als leicht gelbes Öl erhalten (4.93 g, 99%), welches direkt weiter verwendet wird.^[133]

(*S*)-2-amino-5-methoxy-5-oxopentansäure (**187**) (4.9 g, 25.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 20 mL Dioxan und 10 mL H₂O gelöst. Boc₂O (6.6 g, 30.0 mmol, 1.2 Äquiv.) und Triethylamin (12.1 mL, 87.5 mmol, 3.5 Äquiv.) werden zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum eingengt, sodass eine wässrige Phase zurückbleibt. Diese wird mit Et₂O gewaschen, auf pH 4 angesäuert (1M HCl) und drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wird als leicht gelbes Öl erhalten (5.9 g, 90%) und wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.^[134]



Chemical Formula: $C_{11}H_{19}NO_6$
Molecular Weight: 261,27

IR 3346, 2980, 1733, 1712, 1518, 1440, 1393, 1368, 1242, 1159, 1047, 1028, 852, 781, 632, 609, 588.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.02 (dtd, $J = 14.1, 7.8, 5.5$ Hz, 1H, $NCHCHH^{\beta-Glu}$), 2.25 (dtd, $J = 14.1, 6.4, 5.5$ Hz, 1H, $NCHCHH^{\beta-Glu}$), 2.44 (überlappt, ddd, $J = 14.4, 7.8, 6.4$ Hz, 1H, $NCHCH_2CHH^{\gamma-Glu}$), 2.51 (überlappt, ddd, $J = 14.4, 7.8, 6.4$ Hz, 1H, $NCHCH_2CHH^{\gamma-Glu}$), 3.70 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.33 (dd, $J = 7.3, 5.5$ Hz, 1H, $NCH^{\alpha-Glu}$), 5.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH).

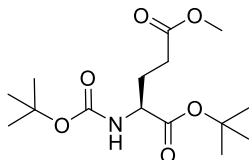
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 27.5 ($NCHCH_2^{\beta-Glu}$), 28.4 ($C(CH_3)_3$), 30.3 ($NCHCH_2CH_2^{\gamma-Glu}$), 52.1 ($COOCH_3$), 53.0 ($NCH^{\alpha-Glu}$), 80.7 ($C(CH_3)_3$), 155.9 (NHCO), 173.7 ($COOCH_3$), 175.9 (COOH).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{11}H_{19}O_6NNa^+$ 284.11046, gefunden 284.11001.

$[\alpha]^{20}_D + 13.0$ ($c = 1.43$, $CHCl_3$), Lit^[134]: $[\alpha]^{20}_D + 11.4$ ($c = 1.43$, $CHCl_3$).

1-(*Tert*-butyl) 5-methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-Glutamat (189)

Zu einer Lösung aus (*S*)-2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methoxy-5-oxopentansäure (**188**) (2.00 g, 7.65 mmol, 1.0 Äquiv.) in 22 mL *tert*-Butanol wird sowohl Boc_2O (2.01 g, 9.19 mmol, 1.2 Äquiv.) als auch DMAP (94 mg, 0.77 mmol, 0.1 Äquiv.) unter Argon zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei 50 °C gerührt. Dann werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 9:1). Die gewünschte Verbindung wird als farbloses Öl erhalten (1.59 g, 66%), welches bei längerer Lagerung fest wird. Daneben wird ein leicht gelber Feststoff isoliert (0.65 g, 24%), welcher als Di-*tert*-Butyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-Glutamat (**190**) identifiziert wird.^[134]



Chemical Formula: $C_{15}H_{27}NO_6$
Molecular Weight: 317,38

Schmelzpunkt 57.4-59.9°C.

R_f (SiO₂) 0.37 CH/EtOAc 4:1.

IR 3376, 2978, 2934, 1713, 1506, 1451, 1392, 1366, 1249, 1222, 1149, 1048, 1027, 847, 779, 668, 564.

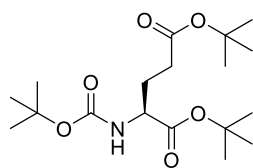
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.45 & 1.47 (je s, 9H, NHCOOC(CH₃)₃ & COOC(CH₃)₃), 1.91 (dtd, *J* = 14.6, 7.3, 7.2 Hz, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.15 (dtd, *J* = 14.6, 7.2, 6.4 Hz, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.29-2.50 (m, 2H, COCH₂^{γ-Glu}), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 4.21 (dt, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 5.08 (d, *J* = 7.7 Hz, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 28.1 (C(CH₃)₃), 28.3 (NCHCH₂^{β-Glu}), 28.5 (C(CH₃)₃), 30.3 (COCH₂^{γ-Glu}), 51.9 (COOCH₃), 53.5 (NCH^{α-Glu}), 79.9 & 82.4 (NHCOOC(CH₃)₃ & COOC(CH₃)₃), 155.5 (NHCO), 171.5 (COOC(CH₃)₃), 173.5 (COOCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₇O₆NNa⁺ 340.17306, gefunden 340.17239.

[α]²⁰_D -21.3 (*c* = 1.52, CH₃OH), Lit^[1]: [α]²⁰_D -27.7 (*c* = 1.52, CH₃OH).

Di-tert-butyl (tert-butoxycarbonyl)-L-Glutamat (190)



Chemical Formula: C₁₈H₃₃NO₆
Molecular Weight: 359.46

Schmelzpunkt 58.8-62.0 °C.

R_f (SiO₂) 0.55 CH/EtOAc 4:1.

IR 3347, 2984, 2970, 2931, 1731, 1722, 1702, 1528, 1455, 1390, 1366, 1347, 1336, 1302, 1256, 1228, 1211, 1150, 1090, 1056, 1031, 962, 948, 913, 846, 826, 789, 779, 766, 608.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.44 & 1.45 (überlappt, je s, 9H, CH₂COOC(CH₃)₃ & CHCOOC(CH₃)₃), 1.47 (s, 9H, NHCOOC(CH₃)₃), 1.86 (dtd, *J* = 14.3, 8.5, 6.3 Hz, 1H, NHCHCHH^{β-Glu}), 2.09 (dtd, *J* = 14.3, 7.9, 6.9 Hz, 1H, NHCHCHH^{β-Glu}), 2.26 (ddd, *J* = 16.0, 8.5, 6.9 Hz, 1H, COCHH^{γ-Glu}), 2.33 (ddd, *J* = 16.0, 8.5, 6.9 Hz, 1H, COCHH^{γ-Glu}), 4.18 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 6.3 Hz, 1H, NHCH^{α-Glu}), 5.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH).

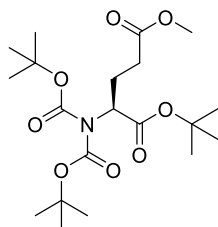
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 28.1 (NHCOOC(CH₃)₃), 28.15 (NHCHCH₂^{β-Glu}), 28.2 & 28.5 (CH₂COOC(CH₃)₃ & CHCOOC(CH₃)₃), 31.8 (COCH₂^{γ-Glu}), 53.7 (NHCH^{α-Glu}), 79.8 & 80.7 (CH₂COOC(CH₃)₃ & CHCOOC(CH₃)₃), 82.2 (NHCOOC(CH₃)₃), 155.6 (NHCOOC(CH₃)₃), 171.7 (CHCOOC(CH₃)₃), 172.4 (CH₂COOC(CH₃)₃).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{18}H_{33}O_6NNa^+$ 382.22001, gefunden 382.21924.

$[\alpha]^{24}_D +1.2$ ($c = 1.7$, $CHCl_3$).

(S)-1-Tert-butyl 5-methyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino)pentandioat (191)

Zu einer Lösung aus 1-(Tert-butyl) 5-methyl (tert-butoxycarbonyl)-L-glutamat (**189**) (3.0 g, 9.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in 50 mL MeCN (abs) wird Boc_2O (8.3 g, 37.8 mmol, 4.0 Äquiv.) und DMAP (0.4 g, 3.8 mmol, 0.4 Äquiv.) unter Argon zugegeben. Die gelbe Lösung wird bei Raumtemperatur zwei Tage lang gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/EtOAc 9:1). Ein farbloses Öl wird erhalten (3.1 g, 80%).



Chemical Formula: $C_{20}H_{35}NO_8$
Molecular Weight: 417,50

R_f (SiO_2) 0.57 CH/EtOAc 4:1.

IR 2980, 2935, 1737, 1699, 1478, 1454, 1366, 1301, 1273, 1250, 1233, 1138, 1115, 1036, 1005, 961, 903, 849, 794, 767.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.45 (s, 9H, $COOC(CH_3)_3$), 1.51 (s, 18H, $N(COOC(CH_3)_3)_2$), 2.12-2.20 (m, 1H, $NCHCHH^{\beta-Glu}$), 2.33-2.47 (m, 3H, $NCHCHH^{\beta-Glu}$ & $COCH_2^{\gamma-Glu}$), 3.67 (s, 3H, $COOCH_3$), 4.77-4.81 (m, 1H, $NCH^{\alpha-Glu}$).

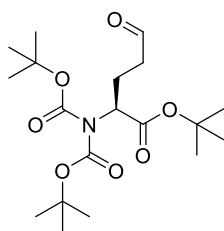
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 24.8 ($NCHCH_2^{\beta-Glu}$), 28.08 & 28.14 ($N(COOC(CH_3)_3)_2$ & $COOC(CH_3)_3$), 31.0 ($COCH_2^{\gamma-Glu}$), 51.8 ($COOCH_3$), 58.3 ($NCH^{\alpha-Glu}$), 81.6 ($COOC(CH_3)_3$), 83.1 ($N(COOC(CH_3)_3)_2$), 152.5 ($N(COOC(CH_3)_3)_2$), 169.4 ($COOC(CH_3)_3$), 173.4 ($COOCH_3$).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{20}H_{35}O_8NNa^+$ 440.22549, gefunden 440.22472.

$[\alpha]^{22}_D -20.3$ ($c = 1.0$, CH_3OH).

(S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-oxopentanoat (192)

200 mg (S)-1-Tert-butyl 5-methyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino)pentanedioat (**191**) (480 μmol , 1.0 Äquiv.) werden in 5.5 mL Et₂O (abs) unter Argon gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird DIBAL-H (530 μL , 530 μmol , 1.1 Äquiv. 1M Lösung in Hexan) tropfenweise zugegeben und die Reaktion 15 Minuten lang gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird H₂O (250 μL) zugegeben und ein weißer Feststoff fällt aus. Die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum einkonzentriert. Es wird Toluol zugegeben und erneut unter vermindertem Druck die flüchtigen Bestandteile entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 9:1 \rightarrow 2:1). Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (102 mg, 55%).



Chemical Formula: C₁₉H₃₃NO₇
Molecular Weight: 387.47

R_f (SiO₂) 0.41 CH/EtOAc 4:1.

IR 2980, 2934, 1790, 1733, 1699, 1479, 1457, 1381, 1366, 1299, 1252, 1235, 1144, 1119, 1036, 993, 967, 919, 847, 814, 767, 735.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.46 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.51 (s, 18H, N(COOC(CH₃)₃)₂), 2.10-2.20 (m, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.40-2.63 (m, 3H, NCHCHH^{β-Glu} & COCH₂^{γ-Glu}), 4.75 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 9.77 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, CHO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 22.1 (NCHCH₂^{β-Glu}), 28.06 (COOC(CH₃)₃), 28.13 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 40.8 (COCH₂^{γ-Glu}), 58.3 (NCH^{α-Glu}), 81.7 (COOC(CH₃)₃), 83.2 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 152.5 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 169.3 (COOC(CH₃)₃), 201.4 (CHO).

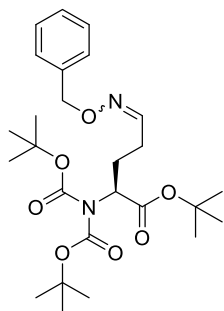
HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₃O₇NNa⁺ 410.21492, gefunden 410.21413.

[α]_D²⁰ -17.3 (*c* = 0.81, CHCl₃), Lit^[134]: [α]_D²⁰ -22.2 (*c* = 0.81, CHCl₃).

(S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)imino)pentanoat (193)

Das Edukt, (S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-oxopentanoat (**192**) (464 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.), wird in 2.5 mL EtOH gelöst und mit BnO-NH₂ (Hydrochlorid, 230 mg, 1.44 mmol, 1.20 Äquiv.) und Pyridin (2.5 mL) versetzt. Der Ansatz rührt 3 h bei Raumtemperatur und

das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird via Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/EtOAc 19:1) und das gewünschte Produkt als Isomerengemisch (*Z/E* 4:6) in Form eines farblosen Öls erhalten (400 mg, 67% über zwei Stufen).



Chemical Formula: $C_{26}H_{40}N_2O_7$
Molecular Weight: 492,61

R_f (SiO₂) 0.63/0.58 CH/EtOAc 4:1.

IR 2979, 2933, 1736, 1699, 1455, 1366, 1252, 1144, 1121, 848.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) *E/Z*-Isomerengemisch, Hauptisomer: 1.45 (9H, s, COOC(CH₃)₃) 1.49 (18H, s, N(COOC(CH₃)₃)₂), 1.99-2.09 (m, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.22-2.31 (m, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.35-2.50 (m, 2H, N=CHCH₂^{γ-Glu}), 4.74 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 5.10 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, N=CH), 7.28-7.38 (m, 5H, H^{ar}).

Nebenisomer: 1.45 (9H, s, COOC(CH₃)₃), 1.50 (18H, s, N(COOC(CH₃)₃)₂), 1.99-2.09 (m, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.22-2.31 (m, 3H, NCHCHH^{β-Glu} & N=CHCH₂^{γ-Glu}), 4.76 (dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 5.05 (s, 2H, OCH₂Ph), 7.28-7.38 (m, 5H, H^{ar}), 7.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, N=CH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) Hauptisomer: 23.2 (N=CHCH₂^{γ-Glu}), 26.2 (NCHCH₂^{β-Glu}), 28.07 & 28.14 (COOC(CH₃)₃ & N(COOC(CH₃)₃)₂), 58.7 (NCH^{α-Glu}), 75.9 (OCH₂Ph), 81.6 (COOC(CH₃)₃), 83.1 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 127.8 (C^{ar}), 128.0 (C^{ar}), 128.5 (C^{ar}), 138.1 (C^{ar}), 151.3 (N=CH), 152.5 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 169.5 (COOC(CH₃)₃).

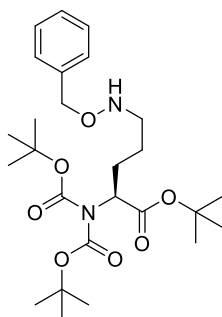
Nebenisomer: 26.7 (N=CHCH₂^{γ-Glu}), 26.9 (NCHCH₂^{β-Glu}), 28.1 & 28.2 (COOC(CH₃)₃ & N(COOC(CH₃)₃)₂), 58.4 (NCH^{α-Glu}), 75.7 (OCH₂Ph), 81.6 (COOC(CH₃)₃), 83.1 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 127.9 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 128.5 (C^{ar}), 137.8 (C^{ar}), 150.4 (N=CH), 152.5 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 169.6 (COOC(CH₃)₃).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₀O₇N₂Na⁺ 515.27277, gefunden 515.27190.

[α]_D²⁰ −13.8 (*c* = 1.0, CH₃OH).

(S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)amino)pentanoat (194)

Zu einer Lösung von (S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)imino)-pentanoat (**193**) (225 mg, 457 μ mol, 1.0 Äquiv.) in 3.2 mL CH₃OH wird NaBH₃CN (46 mg, 733 μ mol, 1.6 Äquiv.) gegeben und mit 1M HCl (aq) der pH-Wert auf 2-3 eingestellt. Der Ansatz rührt bei Raumtemperatur 3 h lang unter Beibehalt des pH-Wertes von 2-3. Dann wird mit 1M NaOH-Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in EtOAc und H₂O aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt sowie mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Im Vakuum wird das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 9:1). Es wird ein farbloses Öl erhalten (204 mg, 90%).



Chemical Formula: C₂₆H₄₂N₂O₇
Molecular Weight: 494,63

R_f (SiO₂) 0.42 CH/EtOAc 4:1.

IR 2979, 2934, 1735, 1699, 1478, 1455, 1366, 1306, 1251, 1231, 1151, 1125, 1040, 965, 911, 849, 793, 737, 698.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.45 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.50 (s, 18H, N(COOC(CH₃)₃)₂), 1.54-1.63 (m, 2H, NCHCH₂CH₂^{γ-Glu}), 1.90 (dddd, *J* = 14.0, 9.6, 8.8, 6.4 Hz, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.11 (dtd, *J* = 14.0, 8.2, 5.2 Hz, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 2.93 (überlappt, ddd, *J* = 12.0, 6.7, 6.4 Hz, 1H, CHHNH^{δ-Glu}), 2.98 (überlappt, ddd, *J* = 12.0, 6.7, 6.4 Hz, 1H, CHHNH^{δ-Glu}), 4.70 (s, 2H, OCH₂Bn), 4.72 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 5.55 (s, 1H, NH), 7.28-7.40 (m, 5H, H^{ar}).

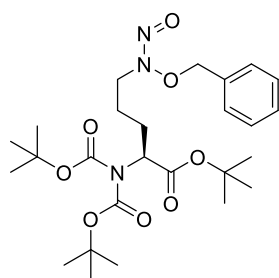
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 24.4 (NCHCH₂CH₂^{γ-Glu}), 27.0 (NCHCH₂^{β-Glu}), 28.1 & 28.2 (COOC(CH₃)₃ & N(COOC(CH₃)₃)₂), 51.8 (CH₂NH^{δ-Glu}), 58.9 (NCH^{α-Glu}), 76.4 (OCH₂Bn), 81.3 & 82.9 (COOC(CH₃)₃ & N(COOC(CH₃)₃)₂), 127.9 (C^{ar}), 128.51 (C^{ar}), 128.52 (C^{ar}), 138.1 (C^{ar}), 152.6 (N(COOC(CH₃)₃)₂), 170.0 (COOC(CH₃)₃).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₂₆H₄₃N₂O₇⁺ 495.30648, gefunden 495.30560.

[α]_D²² −15.8 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

(S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)(nitroso)amino)pentanoat (195)

Zu dem Edukt, (S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)amino)pentanoat (**194**) (157 mg, 317 μmol , 1.0 Äquiv.) werden unter Argon 900 μL CH_2Cl_2 (abs) sowie n-Butylnitrit (164 mg, 186 μL , 1.59 mmol, 5.0 Äquiv.) zugegeben und im Dunkeln 3.5 h lang gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , CH/EtOAc 7:1) und das gewünschte Produkt wird als gelbes Öl erhalten (137 mg, 82%).



Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$
Molecular Weight: 523,63

R_f (SiO_2) 0.81 CH/EtOAc 2:1.

IR 2979, 2934, 1735, 1698, 1456, 1366, 1312, 1253, 1232, 1150, 1125, 1031, 954, 913, 848, 819, 796, 737, 698, 624, 597.

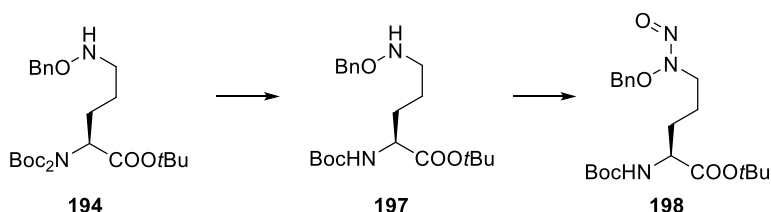
^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) 1.37 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 18H, $\text{N}(\text{COOC}(\text{CH}_3)_3)_2$), 1.66 (dtt, $J = 8.4, 6.7, 6.4$ Hz, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 2.04 (dtd, $J = 14.3, 6.4, 5.5$ Hz, 1H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 2.12 (ddt, $J = 14.3, 9.2, 6.4$ Hz, 1H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 4.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.79 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.95 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 7.03-7.25 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) 24.6 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 27.0 ($\text{NCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 27.95 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 ($\text{N}(\text{COOC}(\text{CH}_3)_3)_2$), 53.2 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 58.7 ($\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 76.8 (OCH_2Ph), 80.9 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 82.5 ($\text{N}(\text{COOC}(\text{CH}_3)_3)_2$), 128.7 (C^{ar}), 129.1 (C^{ar}), 129.7 (C^{ar}), 135.1 (C^{ar}), 153.1 ($\text{N}(\text{COOC}(\text{CH}_3)_3)_2$), 169.3 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}^+$ 546.2786, gefunden 546.2780.

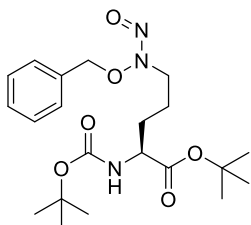
$[\alpha]_D^{23}$ -6.3 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Tert-butyl (S)-5-((benzyloxy)(nitroso)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoat (198)



Zu einer Lösung aus (S)-1-*Tert*-butyl 2-(bis-(*tert*-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)amino)-pentanoat (**194**) (200 mg, 404 μmol , 1.0 Äquiv.) in 16 mL MeCN (abs) wird unter Argon LiBr (77 mg, 890 μmol , 2.2 Äquiv.) zugegeben und der Ansatz auf 70 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , CH/EtOAc 4:1). *Tert*-butyl (S)-5-((benzyloxy)amino)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pentanoat (**197**) wird als farbloses Öl erhalten (144 mg, 90%).

197 (140 mg, 355 μmol , 1.0 Äquiv.) wird unter Argon-Schutzgasatmosphäre gesetzt und in 1.4 mL CH_2Cl_2 (abs) gelöst. Die Reaktionslösung wird vor Licht geschützt, *n*-BuONO (0.33 mL, 2.84 mmol, 8.0 Äquiv.) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , CH/EtOAc 4:1) und das gewünschte Produkt als leicht gelbes Öl erhalten (132 mg, 88%).



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$
Molecular Weight: 423,51

R_f (SiO_2) 0.36 CH/EtOAc 4:1

IR 3360, 2978, 2934, 2876, 1711, 1498, 1455, 1392, 1366, 1297, 1250, 1152, 1053, 1028, 959, 913, 868, 846, 803, 749, 699, 596.

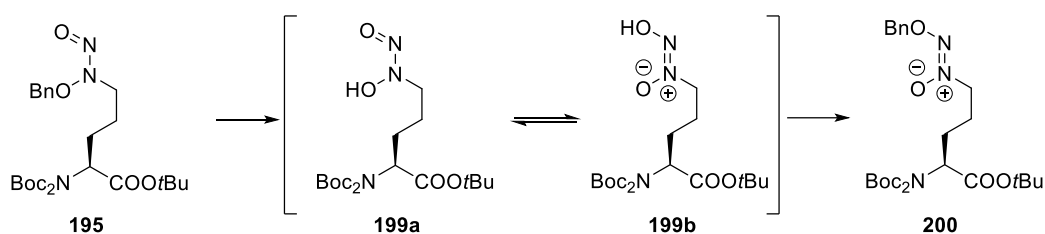
^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) 1.24 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.26-1.34 (m, 1H, $\text{NHCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 1.41 (s, 9H, $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.43-1.52 (m, 2H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 1.56-1.67 (m, 1H, $\text{NHCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 3.47 (dt, $J = 13.3$, 6.4 Hz, 1H, $\text{ONCHH}^{\delta\text{-Glu}}$), 3.59 (dt, $J = 13.3$, 6.6 Hz, 1H, $\text{ONCHH}^{\delta\text{-Glu}}$), 4.31 (ddd, $J = 7.9$, 7.4, 5.2 Hz, 1H, $\text{NHCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 4.71 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.76 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, OCHHPh), 4.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 7.05-7.21 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) 23.3 ($\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 27.8 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 28.4 ($\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 ($\text{NHCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 53.0 ($\text{ONCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 53.6 ($\text{NHCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 76.8 (OCH_2Ph), 79.4 ($\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 81.6 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 128.8 (C^{ar}), 129.2 (C^{ar}), 129.7 (C^{ar}), 135.1 (C^{ar}), 155.6 ($\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 171.5 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

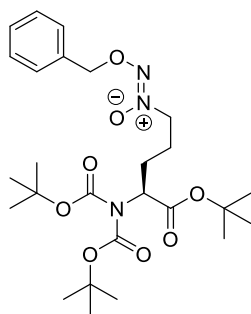
HRMS ESI (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6^+$ 424.24421, gefunden 424.24376.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 5.7$ ($c = 0.9$, EtOAc).

(*S,Z*)-8-(Bis-(*tert*-butoxycarbonyl))-12,12-dimethyl-10-oxo-1-phenyl-2,11-dioxa-3,4,9-triazatridec-3-ene 4-oxid (200)



(*S*)-1-*Tert*-butyl 2-(bis-(*tert*-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)(nitroso)-amino)pentanoat (**195**) (137 mg, 262 μmol , 1.0 Äquiv.) wird unter Argon im Dunkeln vorgelegt und in 0.5 mL CH_3OH und 0.5 mL NaOH-Lösung (0.5M) gelöst. Pd/C (5%, 22 mg) wird zugesetzt und der Ansatz unter H_2 -Atmosphäre gesetzt. Nach 8 h erfolgt eine Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie (CH/EtOAc 7:1), wobei das Edukt vollständig abreagiert ist. Die Reaktionssuspension wird über eine Fritte abfiltriert und das Filtrat im Vakuum einkonzentriert. Das entstandene Öl wird unter Argon mit 5 mL EtOAc versetzt und Triethylamin (73 μL , 53 mg, 523 μmol , 2.0 Äquiv.) sowie Benzylbromid (65 μL , 94 mg, 549 μmol , 2.1 Äquiv.) zugegeben. Der Ansatz rührt für 9 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Lösung mit EtOAc verdünnt und die organische Phase ein Mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum erfolgt eine säulenchromatographische Aufreinigung (Al_2O_3 , CH/EtOAc 9:1) und das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (55 mg, 40%).



Chemical Formula: $C_{26}H_{41}N_3O_8$
Molecular Weight: 523,63

R_f (Al_2O_3) 0.21 (CH/EtOAc 7:1).

IR 2981, 2937, 1738, 1701, 1505, 1478, 1457, 1368, 1311, 1255, 1236, 1147, 1123, 1017, 850, 797, 738, 698, 621, 573, 558.

1H NMR (500 MHz, C_6D_6) 1.38 (s, 9H, $COOC(CH_3)_3$), 1.40 (s, 18H, $N(COOC(CH_3)_3)_2$), 1.76 (ddt, $J = 14.1, 7.6, 7.1$ Hz, 1H, $NCHCHH^{\beta-Glu}$), 1.94 (ddt, $J = 14.1, 7.3, 7.2$ Hz, 1H, $NCHCHH^{\beta-Glu}$), 2.06-2.13 (m, 2H, $NCHCH_2CH_2^{\gamma-Glu}$), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, $CHHNO^{\delta-Glu}$), 3.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, $CHHNO^{\delta-Glu}$), 4.91 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.94 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 1H, $NCH^{\alpha-Glu}$), 7.03-7.23 (m, 5H, H^{ar}).

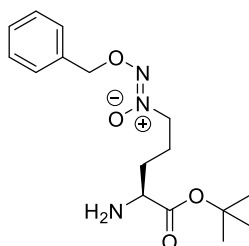
^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) 24.2 ($NCHCH_2CH_2^{\gamma-Glu}$), 26.5 ($NCHCH_2^{\beta-Glu}$), 27.96 ($COOC(CH_3)_3$), 28.01 ($N(COOC(CH_3)_3)_2$), 58.6 ($NCH^{\alpha-Glu}$), 62.7 ($NCHCH_2CH_2CH_2^{\delta-Glu}$), 74.9 (OCH_2Ph), 80.9 ($COOC(CH_3)_3$), 82.5 ($N(COOC(CH_3)_3)_2$), 128.4 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 136.8 (C^{ar}), 153.1 ($N(COOC(CH_3)_3)_2$), 169.3 ($COOC(CH_3)_3$).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{26}H_{41}N_3O_8Na^+$ 546.27859, gefunden 546.27775.

$[\alpha]^{25}_D -18.0$ ($c = 0.2$, EtOAc).

(S)-1-(4-Amino-5-(tert-butoxy)-5-oxopentyl)-2-(benzyloxy)diazene 1-oxid (201)

Verbindung **200** (20 mg, 38 μ mol, 1.0 Äquiv.), wird unter Argon im Dunkeln mit MeCN (abs, 0.4 mL) gelöst und mit $pTsOH \times H_2O$ (29 mg, 153 μ mol, 4.0 Äquiv.) versetzt. Der Ansatz rührt ca 20 h und der Umsatz des Edukts mittels Dünnschichtchromatographie (Al_2O_3 , CH/EtOAc 7:1) detektiert. Es wird mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das gewünschte Produkt wird als weißer öliges Feststoff erhalten (12 mg, 99%).



Chemical Formula: $C_{16}H_{25}N_3O_4$
Molecular Weight: 323,39

R_f (Al_2O_3 , basisch) 0.52 EtOAc.

IR 3306, 2969, 2929, 2872, 1727, 1661, 1542, 1500, 1456, 1393, 1368, 1307, 1252, 1224, 1154, 1012, 846, 801, 741, 699, 595.

1H NMR (500 MHz, C_6D_6) 1.22-1.28 (m, 1H, $H_2NCHCHH^{\beta-Glu}$), 1.32 (s, 9H, $COOC(CH_3)_3$), 1.42-1.50 (m, 1H, $H_2NCHCHH^{\beta-Glu}$), 1.68-1.87 (m, 2H, $H_2NCHCH_2CH_2^{\gamma-Glu}$), 2.97 (dd, $J = 7.8, 5.3$ Hz, 1H, $H_2NCH^{\alpha-Glu}$), 3.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, $ONCHH$), 3.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, $ONCHH$), 4.94 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.02-7.23 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) 23.5 ($H_2NCHCH_2CH_2^{\gamma-Glu}$), 28.0 ($COOC(CH_3)_3$), 31.7 ($H_2NCHCH_2^{\beta-Glu}$), 54.6 ($H_2NCH^{\alpha-Glu}$), 63.1 ($ONCH_2^{\delta-Glu}$), 75.0 (OCH_2Ph), 80.5 ($COOC(CH_3)_3$), 128.4 (C^{ar}), 128.45 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 136.8 (C^{ar}), 174.7 ($COOtBu$).

HRMS (ESI) m/z berechnet für $C_{16}H_{26}O_4N_3^+$ 324.19178, gefunden 324.19151.

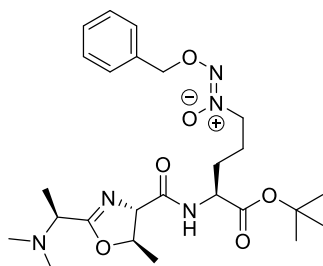
$[\alpha]^{26}_D +9.4$ ($c = 0.2$, EtOAc).

2-(Benzyloxy)-1-((S)-5-(tert-butoxy)-4-((4S,5R)-2-((S)-1-(dimethylamino)ethyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carboxamido)-5-oxopentyl)diazon-1-oxid (203)

Methyl (4S,5R)-2-((S)-1-(dimethylamino)ethyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carboxylat (**161**) (18 mg, 84 μ mol, 1.0 Äquiv.), wird vorgelegt und in 0.7 mL THF gelöst. Es wird CsOH x H_2O (28 mg, 168 μ mol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und der Ansatz 45 Min bei Raumtemperatur gerührt (DC EtOAc/EtOH 6:4 + 0.1% NH_4OH -Lsg.). Die Reaktionslösung wird im Vakuum einkonzentriert.

Das getrocknete Cs-Salz wird unter Argon in 0.2 mL THF (abs) gelöst. Eine Lösung des Amins (S)-1-(4-Amino-5-(tert-butoxy)-5-oxopentyl)-2-(benzyloxy)diazon 1-oxid (**201**) (27 mg, 84 μ mol, 1.0 Äquiv.) in 0.8 mL THF (abs) wird zugegeben und der Ansatz auf 0 °C gekühlt. Es wird HOBt (11 mg, 84 μ mol, 1.0 Äquiv.), DIPEA (57 μ L, 336 μ mol, 4.0 Äquiv.) und EDCI (32 μ mol, 168 μ mol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und der Ansatz langsam auf Raumtemperatur gebracht. Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Al_2O_3 ,

basisch, EtOAc), wobei der Spot des freien Amins innerhalb von 24 h nicht mehr nachweisbar ist. Der Ansatz wird mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und die Organik über Na_2SO_4 getrocknet. Es erfolgt eine säulenchromatographische Aufreinigung über Al_2O_3 (CH/EtOAc 1:1) und über deaktiviertem SiO_2 (7.5 Gew.-% NH_4OH -Lösung 25%; CH/EtOAc 3:7 \rightarrow EtOAc + 0.2% NH_4OH -Lösung 25%). Es kann eine kleine Fraktion des gewünschten Produktes von der Säule zur Analytik eluiert werden (19 mg, 45%).



Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$
Molecular Weight: 505,62

R_f (Al_2O_3) 0.38 CH/EtOAc 1:1, (Al_2O_3 , basisch) 0.63 EtOAc; R_f (SiO_2) 0.09 CH/EtOAc 3:7.

IR 2979, 2931, 2866, 2782, 1732, 1678, 1655, 1649, 1507, 1454, 1369, 1310, 1256, 1222, 1157, 1034, 1014, 962, 846, 749, 700.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{NCHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{OCHCH}_3^{\gamma\text{-Thr}}$), 1.46 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.65-1.73 & 1.81-1.88 (je m, 1H, $\text{NCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 1.89-1.96 (m, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 2.33 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.38 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{NCHCH}_3^{\alpha\text{-Ala}}$), 4.07-4.14 (m, 2H, $\text{ONCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 4.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Thr}}$), 4.77 (qd, $J = 7.0, 6.7$ Hz, 1H, $\text{NCHCHO}(\text{CH}_3)^{\beta\text{-Thr}}$), 5.30 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.32-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

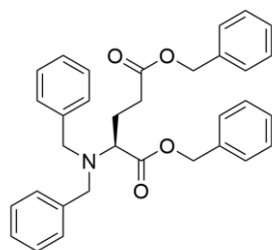
^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) 15.5 ($\text{NCHCH}_3^{\beta\text{-Ala}}$), 21.5 ($\text{OCHCH}_3^{\gamma\text{-Thr}}$), 24.1 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 28.2 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 29.2 ($\text{NCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 42.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 53.7 ($\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 59.3 ($\text{NCHCH}_3^{\alpha\text{-Ala}}$), 63.7 ($\text{ONCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 75.5 ($\text{NCH}^{\alpha\text{-Thr}}$), 77.0 (OCH_2Ph), 81.3 ($\text{OCHCH}_3^{\beta\text{-Thr}}$), 83.4 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 129.6 (C^{ar}), 129.7 (C^{ar}), 129.8 (C^{ar}), 137.1 (C^{ar}), 171.4 ($\text{N}=\text{CO}$), 171.9 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3^{\text{Glu}}$), 173.3 (NHCO^{Thr}).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_5^+$ 506.29731, gefunden 506.29650.

5.3.4 Vorschriften zu Abschnitt 3.2.5

Dibenzyl *N,N*-dibenzyl-L-Glutamat (220)

K₂CO₃ (37.6 g, 272 mmol, 4.0 Äquiv.) und NaOH (5.5 g, 137 mmol, 2.0 Äquiv.) werden in 120 mL H₂O gelöst und L-Glutaminsäure (**186**) (10.0 g, 68 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Die entstehende farblose Lösung wird unter Rückfluss erhitzt und Benzylbromid (32.3 mL, 272 mmol, 4.0 Äquiv.) langsam zugegeben. Die Reaktion wird unter Rückfluss gerührt, bis eine Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie einen vollständigen Umsatz des Benzylbromides anzeigt (CH/EtOAc 9:1). Nun wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, wird das Rohprodukt via Säulenchromatographie (CH/EtOAc 95:5) aufgereinigt und das gewünschte Produkt als farbloses Öl erhalten (19.4 g, 56%).^[143]



Chemical Formula: C₃₃H₃₃NO₄
Molecular Weight: 507.63

R_f (SiO₂) 0.20 CH/EtOAc 95:5

IR 3064, 3031, 2926, 2850, 1729, 1603, 1495, 1454, 1379, 1259, 1211, 1153, 1075, 1028, 959, 913, 825, 732, 695, 619, 579.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.06 (dd, *J* = 14.9, 7.6 Hz, 2H, NCHCH₂^{β-Glu}), 2.30-2.39 (m, 1H, NHCHCH₂CHH^{γ-Glu}), 2.46-2.54 (m, 1H, NHCHCH₂CHH^{γ-Glu}), 3.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 3.49 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 3.87 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 4.94 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂^{δ-Glu}CHHPh), 4.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CO₂^{δ-Glu}CHHPh), 5.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCHHPh), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCHHPh), 7.18-7.42 (m, 20H, H^{ar}).

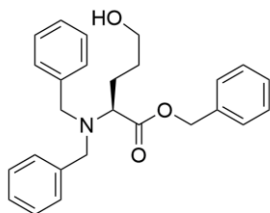
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 24.4 (NCHCH₂^{β-Glu}), 30.8 (NHCHCH₂CH₂^{γ-Glu}), 54.5 (N(CH₂Ph)₂), 59.9 (NCH^{α-Glu}), 66.3 (CO₂^{δ-Glu}CH₂Ph), 66.4 (OCH₂Ph), 127.2 (C^{ar}), 127.9 (C^{ar}), 128.3 (C^{ar}), 128.45 (C^{ar}), 128.52 (C^{ar}), 128.6 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 128.8 (C^{ar}), 129.0 (C^{ar}), 136.0 (C^{ar}), 136.1 (C^{ar}), 139.3 (C^{ar}), 172.3 (COO), 173.0 (COO).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{33}H_{34}NO_4^+$ 508.24824, gefunden 508.24612.

$[\alpha]^{22}_D -78.7$ ($c = 1.49$, $CHCl_3$), Lit^[143]: $[\alpha]^{20}_D -70.8$ ($c = 1.3$, $CHCl_3$).

Benzyl (S)-2-(dibenzylamino)-5-hydroxypentanoat (221)

Dibenzyl *N,N*-Dibenzyl-L-Glutamat (**220**) (5.1 g, 10 mmol, 1.0 Äquiv.) wird unter Argon in 50 mL THF (abs) gelöst und auf $-10^\circ C$ gekühlt. Zum Ansatz wird DIBAL-H (1M in Hexan, 30 mL, 30mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben und die Lösung auf $0^\circ C$ erwärmt. Nach 1.5 h werden 4 mL H_2O zugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Dabei entsteht eine dickflüssige Suspension, die nicht mehr gerührt werden kann. Es werden weitere 20 mL THF sowie 2 g Na_2SO_4 zugegeben und erneut 30 Minuten lang gerührt. Anschließend wird die Suspension über Celite abfiltriert. Die flüchtigen Bestandteile des Filtrats werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 9:1 \rightarrow CH/EtOAc 8:2) um das gewünschte Produkt zu erhalten (2.9 g, 71%).^[143]



Chemical Formula: $C_{26}H_{29}NO_3$
Molecular Weight: 403.52

R_f (SiO_2) 0.16 CH/EtOAc 8:2.

IR 3374, 3063, 3032, 2927, 2850, 1727, 1603, 1495, 1454, 1373, 1210, 1156, 1130, 1054, 1027, 966, 912, 825, 743, 731, 695, 596.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.45 (dtt, $J = 13.9, 7.1, 6.1$ Hz, 1H, $NHCHCH_2CHH^{\gamma-Glu}$), 1.66 (dtt, $J = 13.9, 7.1, 6.1$ Hz, 1H, $NHCHCH_2CHH^{\gamma-Glu}$), 1.77 (ddt, $J = 7.6, 7.3, 7.1$ Hz, 2H, $NCHCH_2^{\beta-Glu}$), 3.34 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 1H, $NCH^{\alpha-Glu}$), 3.38-3.50 (überlappt, m, 2H, $CH_2OH^{\delta-Glu}$), 3.48 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H, $N(CHHPh)_2$), 3.87 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H, $N(CHHPh)_2$), 5.12 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $OCHHPh$), 5.23 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $OCHHPh$), 7.17-7.42 (m, 15H, H^{ar}).

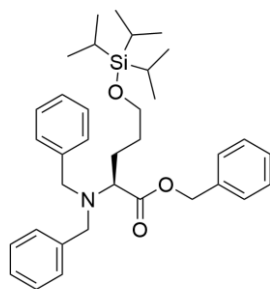
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 25.9 ($NCHCH_2^{\beta-Glu}$), 29.5 ($CH_2OH^{\gamma-Glu}$), 54.7 ($N(CH_2Ph)_2$), 60.7 ($NCH^{\alpha-Glu}$), 62.5 ($CH_2OH^{\delta-Glu}$), 66.2 (OCH_2Ph), 127.2 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 128.5 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 128.8 (C^{ar}), 129.1 (C^{ar}), 136.2 (C^{ar}), 139.5 (C^{ar}), 172.8 (COO).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{26}H_{30}NO_3^+$ 404.22202, gefunden 404.22070.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} -90.2$ ($c = 0.9$, CHCl_3), $\text{Lit}^{[186]}: [\alpha]^{20}_{\text{D}} -81.4$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

Benzyl (S)-2-(dibenzylamino)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (222)

Zu einer Lösung aus Benzyl (S)-2-(dibenzylamino)-5-hydroxypentanoat (**221**) (500 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äquiv.) in 1 mL DMF wird Imidazol (211 mg, 3.1 mmol, 2.5 Äquiv.) und TIPSCl (316 μL , 1.5 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Die leicht gelbe Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit EtOAc verdünnt und mit gesättigter NH_4Cl -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 100:1), wobei das gewünschte Produkt als farbloses Öl erhalten wird (625 mg, 90%).^[187]



Chemical Formula: $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Si}$
Molecular Weight: 559.87

R_f (SiO_2) 0.25 (CH/EtOAc 98:2)

IR 3064, 3032, 2942, 2891, 2865, 1731, 1495, 1454, 1381, 1247, 1211, 1161, 1131, 1103, 1068, 1028, 1013, 994, 917, 882, 780, 745, 731, 696, 679, 658.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.40-1.54 (m, 1H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 1.64-1.92 (m, 3H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$ & $\text{SiOCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 3.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 3.53 (überlappt, d, $J = 13.7$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CHHPh})_2$), 3.48-3.65 (überlappt m, 2H, $\text{SiOCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 3.93 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CHHPh})_2$), 5.16 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, OCHHPh), 5.26 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, OCHHPh), 7.18-7.46 (m, 15H, H^{ar}).

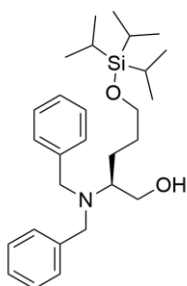
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 12.1 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{SiOCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 29.7 ($\text{NCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 54.6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$), 60.7 ($\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 62.8 ($\text{SiOCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 66.0 (OCH_2Ph), 127.1 (C^{ar}), 128.3 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 128.5 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 129.0 (C^{ar}), 136.3 (C^{ar}), 139.8 (C^{ar}), 173.1 (COO).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{NSi}^+$ 560.35545, gefunden 560.35382.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} -59.2$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

(S)-2-(Dibenzylamino)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentan-1-ol (223)

Zu einer gekühlten Suspension aus LiAlH_4 (51 mg, 1.34 mmol, 1.2 Äquiv.) in 2 mL THF (abs) wird eine Lösung aus Benzyl (S)-2-(Dibenzylamino)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (**222**) (625 mg, 1.12 mmol, 1.0 Äquiv.) in 2 mL THF (abs) unter Argon zugegeben. Die Reaktion wird bei 0 °C 2 h lang gerührt. Nach Ende der Reaktion (Dünnschichtchromatographie CH/EtOAc 9:1) wird vorsichtig unter Kühlung H_2O (50 μL) zugegeben, dann 1M NaOH (50 μL) und nochmals H_2O (150 μL). Dabei fällt ein Feststoff aus, welcher über Celite abfiltriert wird. Der Filterkuchen wird mit viel EtOAc nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum einkonzentriert und der Rückstand via Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/EtOAc 10:1). Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (458 mg, 90%).^[188]



Chemical Formula: $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_2\text{Si}$
Molecular Weight: 455,76

R_f (SiO_2) 0.42 (CH/EtOAc 9:1)

IR 3467, 3029, 2941, 2864, 1495, 1455, 1383, 1365, 1247, 1210, 1100, 1071, 1028, 1013, 996, 920, 882, 781, 746, 729, 697, 679, 657.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.03-1.19 (m, 21H, $\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.21-1.36 (m, 1H, $\text{NCHCH}^{\beta\text{-Glu}}$), 1.46-1.57 (m, 2H, $\text{SiOCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 1.83-2.01 (m, 1H, $\text{NCHCH}^{\beta\text{-Glu}}$), 2.74-2.88 (m, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 3.16 (s, 1H, OH), 3.43 (überlappt, d, $J = 13.2$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CHHPh})_2$), 3.43-3.58 (überlappt, m, 2H, CH_2OH), 3.63-3.77 (m, 2H, $\text{SiOCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 3.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CHHPh})_2$), 7.21-7.38 (m, 10H, H^{ar}).

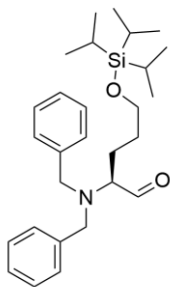
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 12.2 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 21.3 ($\text{NCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 30.8 ($\text{SiOCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 53.4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$), 59.1 ($\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 61.1 (CH_2OH), 63.3 ($\text{SiOCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 127.4 (C^{ar}), 128.6 (C^{ar}), 129.2 (C^{ar}), 139.5 (C^{ar}).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{NSi}^+$ 456.32923, gefunden 456.32846.

$[\alpha]_D^{23} +64.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

(S)-2-(Dibenzylamino)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentanal (224)

0.35 mL Oxalylchlorid (4.11 mmol, 1.3 Äquiv.) werden in 8 mL CH₂Cl₂ (abs) unter Argon vorgelegt und auf –78 °C gekühlt. Zur Lösung wird DMSO (abs, 0.54 mL, 7.57 mmol, 2.3 Äquiv.) gegeben und 15 Minuten lang gerührt. (S)-2-(Dibenzylamino)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentan-1-ol (**223**) (1.5 g, 3.29 mmol, 1.0 Äquiv.), wird in 8.5 mL CH₂Cl₂ gelöst und zugegeben. Nach 15 Minuten werden 1 mL Triethylamin (abs) zugegeben und weitere 15 Minuten lang gerührt. Dann erfolgt nochmals Zugabe von 1.1 mL Triethylamin (2.1 mL, 15.13 mmol, 4.6 Äquiv.) und der Ansatz wird auf 0 °C gebracht. Weitere 15 Minuten später erfolgt ein Reaktionsabbruch durch Zugabe von H₂O. Die wässrige Phase wird drei Mal mit CH₂Cl₂. Die vereinigte organische Phase wird mit 1M HCl, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird ein gelbliches Öl erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung verwendet wird (1.41 g, 94%).



Chemical Formula: C₂₈H₄₃NO₂Si
Molecular Weight: 453,74200

R_f (SiO₂) 0.71 CH/EtOAc 9:1

IR 2941, 2891, 2865, 1729, 1681, 1495, 1462, 1455, 1382, 1366, 1248, 1101, 1070, 1028, 1013, 995, 917, 882, 745, 697, 678, 657, 608, 554.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.04-1.13 (überlappt m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.06 (s, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.61 (dt, *J* = 6.6, 6.3 Hz, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 1.63 (dt, *J* = 6.6, 6.3 Hz, 1H, NCHCHH^{β-Glu}), 1.81 (tt, *J* = 6.3, 6.1 Hz, 1H, NCHCH₂CHH^{γ-Glu}), 1.84 (tt, *J* = 6.3, 6.1 Hz, 1H, NCHCH₂CHH^{γ-Glu}), 3.21 (td, *J* = 6.6, 0.5 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 3.63 (dt, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 1H, SiOCHH^{δ-Glu}), 3.70 (dt, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 1H, SiOCHH^{δ-Glu}), 3.74 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 3.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 7.22-7.42 (m, 10H, H^{ar}), 9.75 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, CHO).

¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) 12.3 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.3 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 20.8 (NCHCH₂CH₂^{γ-Glu}), 30.6 (NCHCH₂^{β-Glu}), 55.0 (N(CH₂Ph)₂), 63.2 (SiOCH₂^{δ-Glu}), 66.7 (NCH^{α-Glu}), 127.5 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 129.2 (C^{ar}), 139.8 (C^{ar}), 202.5 (CHO).

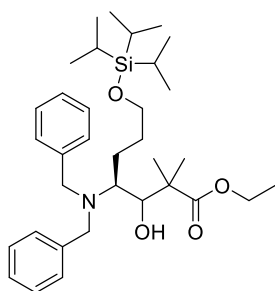
HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{28}H_{44}O_2NSi^+$ 454.31358, gefunden 454.31339.

$[\alpha]^{24}_D -18.2$ ($c = 1.4$, $CHCl_3$).

Ethyl (4S)-4-(dibenzylamino)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-((triisopropylsilyl)oxy)heptanoat (225)

Zink-Pulver (1.79 g, 27.5 mmol, 1.1 Äquiv.) wird unter Argon in 5 mL Et_2O (abs) suspendiert. Dann werden 2 mL THF (abs) und 1,2-Dibromethan (0.22 mL, 2.5 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben und 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Ethyl α -Bromoisobutyrat (**226**) (3.67 mL, 25.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 5 mL Et_2O (abs) gelöst und zum Ansatz gegeben. Dieser wird 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und 15 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Das entstandene Reformatsky-Reagenz wird nach einer Methode von KNOCHEL^[147] anschließend titriert und eine Molarität von 1.5 mmol/ml bestimmt.

Nun wird der Aldehyd, (S)-2-(Dibenzylamino)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentanal (**224**) (124 mg, 273 μ mol, 1.0 Äquiv.), in 3 mL THF (abs) unter Argon vorgelegt und mit der Reformatsky-Lösung (1.5M, 450 μ L, 3.0 Äquiv.) versetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert (CH/ $EtOAc$ 95:5). Nach ca. einer Stunde wird der Ansatz durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen, die organische Phase wird mit $EtOAc$ verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit $EtOAc$ extrahiert (3x) und die organischen Phasen vereinigt. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird wiederholt einer säulenchromatographischen Auftrennung unterworfen (CH/ $EtOAc$ 98:2), um jeweils eine kleine Menge der beiden Diastereomere in reiner Form zu erhalten (Diastereomer 1: 24 mg 15%, Diastereomer 2: 15 mg, 10%).



Chemical Formula: $C_{34}H_{55}NO_4Si$
Molecular Weight: 569,90

Diastereomer 1:

R_f (SiO₂) 0.22 CH/EtOAc 95:5

IR 3530, 3029, 2943, 2866, 1725, 1496, 1455, 1384, 1365, 1258, 1210, 1139, 1100, 1070, 1028, 996, 969, 914, 882, 779, 749, 699, 680, 657.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.07 (s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 1.09-1.19 (überlappt m & s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 1.41-1.49 & 1.66-1.75 (je m, 1H, NCHCHH^{β-Glu} & NCHCH₂CHH^{γ-Glu}), 1.81-1.92 (m, 2H, NCHCHH^{β-Glu} & NCHCH₂CHH^{γ-Glu}), 2.93 (ddd, J = 8.3, 8.2, 4.0 Hz, 1H, NCH^{α-Glu}), 3.46 (d, J = 12.8 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 3.62 (dt, J = 9.8, 6.4 Hz, 1H, CHHOSi^{δ-Glu}), 3.69 (dt, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H, CHHOSi^{δ-Glu}), 3.92 (br d, J = 12.8 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 3.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NCHCH(OH)), 4.01 (überlappt q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.91 (s, 1H, OH), 7.02-7.15 & 7.19-7.38 (m, 10H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 12.4 (Si(CH(CH₃)₂)), 14.2 (OCH₂CH₃), 18.4 (Si(CH(CH₃)₂)), 19.2 & 24.4 (C(CH₃)₂), 25.5 & 32.8 (NCHCH₂^{β-Glu} & NCHCH₂CH₂^{γ-Glu}), 46.4 (C(CH₃)₂), 55.0 (N(CH₂Ph)₂), 59.5 (NCH^{α-Glu}), 60.3 (OCH₂CH₃), 64.0 (CH₂OSi^{δ-Glu}), 74.8 (NCHCH(OH)), 127.6 (C^{ar}), 128.8 (C^{ar}), 129.8 (C^{ar}), 139.5 (C^{ar}), 177.1 (COO).

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ berechnet für C₃₄H₅₆O₄NSi⁺ 570.39731, gefunden 570.39668.

[α]²³_D +18.2 (c = 1.8, CHCl₃).

Diastereomer 2:

R_f (SiO₂) 0.09 CH/EtOAc 95:5

IR 3534, 3028, 2942, 2866, 1719, 1495, 1454, 1386, 1365, 1260, 1208, 1140, 1099, 1071, 1028, 996, 970, 918, 882, 782, 745, 699, 680, 657.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.06-1.14 (überlappt m & s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)), 1.15 & 1.18 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 2.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H, OH), 2.78 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H, NCHCH(OH)^{α-Glu}), 3.41 (d, J = 14.0 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 3.58 (dt, J = 10.2, 6.4 Hz, 1H, CHHOSi^{δ-Glu}), 3.64 (dt, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H, CHHOSi^{δ-Glu}), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.07 (d, J = 14.0 Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 4.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H, NCHCH(OH)), 7.07-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) 12.4 (Si(CH(CH₃)₂)), 14.1 (OCH₂CH₃), 18.4 (Si(CH(CH₃)₂)), 20.7 (C(CH₃)(CH₃)), 23.7 & 31.3 (NCHCH₂^{β-Glu} & NCHCH₂CH₂^{γ-Glu}), 23.9 (C(CH₃)(CH₃)), 47.3 (C(CH₃)₂), 54.4 (N(CH₂Ph)₂), 57.7 (NCHCH(OH)^{α-Glu}), 60.8 (OCH₂CH₃), 63.7 (CH₂OSi^{δ-Glu}), 73.9 (NCHCH(OH)), 127.1 (C^{ar}), 128.4 (C^{ar}), 129.4 (C^{ar}), 141.1 (C^{ar}), 177.7 (COO).

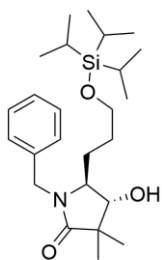
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -3.3$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{NSi}^+$ 570.39731, gefunden 570.39656.

1-Benzyl-4-hydroxy-3,3-dimethyl-5-(3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-pyrrolidin-2-on (227)

Das Diastereomerengemisch, Ethyl (4S)-4-(dibenzylamino)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-((triisopropylsilyl)oxy)heptanoat (**225**) (285 mg, 500 μmol , 1.0 Äquiv.), wird in 5 mL EtOAc gelöst und mit 50 μL Essigsäure versetzt. 10% Pd/C (28.5 mg) wird zugegeben und der Ansatz unter eine H_2 -Atmosphäre gesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Mittels Säulenchromatographie wird der Rückstand aufgereinigt (CH/EtOAc 8.5:1.5). Nach Säulenchromatographie werden zwei kleine Fraktionen der cyclisierten Diastereomere abgetrennt (Hauptdiastereomer 63 mg, 29%; Nebendiastereomer 35 mg, 16%).

(4R,5S)-Diastereomer:



Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}$
Molecular Weight: 433,71

R_f (SiO_2) 0.68 CH/EtOAc 1:3.

IR 3385, 2942, 2891, 2865, 1666, 1497, 1464, 1426, 1381, 1362, 1315, 1290, 1259, 1098, 1028, 1014, 920, 882, 801, 722, 699, 679, 658, 634, 561.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.00-1.07 (überlappt m & s, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.09 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 1.26 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 1.54 (dddd, $J = 13.6, 13.0, 9.0, 9.0$ Hz, 1H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 1.65 (überlappt dddd, $J = 10.1, 9.9, 9.3, 9.0$ Hz & dddd, $J = 13.6, 7.2, 7.1, 5.7$ Hz, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 1.97 (dddd, $J = 13.0, 9.3, 7.2, 3.7$ Hz, 1H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 2.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 3.19 (ddd, $J = 9.0, 6.7, 3.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 3.64 (ddd, $J = 9.9, 7.1, 4.7$ Hz, 1H, $\text{SiOCHH}^{\delta\text{-Glu}}$), 3.74 (überlappt ddd, $J = 10.1, 5.7, 4.7$ Hz, 1H, $\text{SiOCHH}^{\delta\text{-Glu}}$), 3.77 (überlappt dd, $J = 6.7, 5.2$ Hz, 1H, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$), 3.84 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCHHPh), 5.14 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCHHPh), 7.18-7.33 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 12.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.12 & 18.13 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ & $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 23.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 27.6 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 28.6 ($\text{NCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 43.4 (NCH_2Ph), 59.6 ($\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 63.7 ($\text{SiOCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 79.4 ($\text{CH}(\text{OH})$), 127.6 (C^{ar}), 128.0 (C^{ar}), 128.8 (C^{ar}), 136.5 (C^{ar}), 178.2 (NCO).

1D NOE Diff: 3.19 (ddd, $J = 9.0, 6.7, 3.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$) \rightarrow 1.54, 1.97.

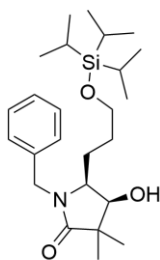
3.77* (überlappt dd, $J = 6.7, 5.2$ Hz, 1H, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$) \rightarrow 1.65, 2.40.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{NSi}^+$ 434.30850, gefunden 434.30736.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -45.0$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

* da Signal mit 3.74 ($\text{SiOCHH}^{\delta\text{-Glu}}$) überlappt, ist Experiment nicht aussagekräftig.

(4*S*,5*S*)-Diastereomer:



Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}$
Molecular Weight: 433,71

R_f (SiO_2) 0.58 CH/EtOAc 1:3.

IR 3386, 2942, 2894, 2865, 1667, 1497, 1464, 1431, 1381, 1361, 1323, 1289, 1260, 1101, 1030, 1013, 919, 882, 800, 724, 701, 680, 657, 634, 565.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.02-1.10 (überlappt m & s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.11 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 1.25 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 1.46-1.61 (m, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 1.64-1.74 (m, 1H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 1.89 (dtd, $J = 12.9, 6.3, 2.9$ Hz, 1H, $\text{NCHCHH}^{\beta\text{-Glu}}$), 2.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{H}$), 3.40 (ddd, $J = 11.4, 4.3, 4.0$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 3.64-3.73 (m, 2H, $\text{SiOCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 3.85 (dd, $J = 4.9, 4.3$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{H}$), 3.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCHHPh), 5.02 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCHHPh), 7.17-7.32 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 12.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 22.68 ($\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 22.70 ($\text{NCHCH}_2^{\beta\text{-Glu}}$), 28.5 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2^{\gamma\text{-Glu}}$), 43.9 (NCH_2Ph), 45.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 58.5 ($\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$), 63.2 ($\text{SiOCH}_2^{\delta\text{-Glu}}$), 74.6 ($\text{C}(\text{OH})\text{H}$), 127.5 (C^{ar}), 127.8 (C^{ar}), 128.8 (C^{ar}), 136.9 (C^{ar}), 179.0 (NCO).

1D NOE Diff: 3.40 (dt, $J = 11.4, 4.0$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\alpha\text{-Glu}}$) \rightarrow 1.64-1.74, 1.89, 3.85.

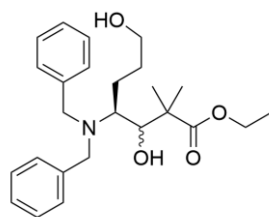
3.85 (dd, $J = 4.9, 4.3$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{H}$) \rightarrow 2.33, 2.40, 3.40.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_{25}H_{44}O_3NSi^+$ 434.30850, gefunden 434.30745.

$[\alpha]^{24}_D -43.5$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$).

Ethyl (4*S*)-4-(dibenzylamino)-3,7-dihydroxy-2,2-dimethylheptanoat (228)

In einem Schlenkkolben wird eine 1 Spatelspitze 4Å Molsieb ausgeheizt und unter Argon gesetzt, 0.36 mL TBAF-Lösung (1M in THF, 0.36 mmol, 1.2 Äquiv.) und 2.5 mL THF (abs) werden zugegeben und 30 min lang gerührt. Ethyl (3*RS*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-((triisopropylsilyl)-oxy)heptanoat (**225**) (171 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 5 mL THF (abs) gelöst und zum Ansatz gegeben. Die Reaktion rührt 1 h 20 min (DC CH/EtOAc 8.5:1.5) und wird anschließend abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen sowie über Na_2SO_4 getrocknet. Es erfolgt säulenchromatographische Aufreinigung (CH_2Cl_2/CH_3OH 97:3). Das Produkt wird als (3*R*,*S*)-Isomerengemisch erhalten (69 mg, 56%, farbloses Öl).



Chemical Formula: $C_{25}H_{35}NO_4$
Molecular Weight: 413,5580

R_f (SiO_2) 0.07 CH/EtOAc 8.5:1.5, 0.57 CH_2Cl_2/CH_3OH 97:3.

IR 3415, 2973, 2939, 2872, 2808, 1714, 1495, 1471, 1454, 1364, 1263, 1173, 1142, 1115, 1070, 1052, 1027, 969, 863, 747, 729, 700, 582.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) Hauptdiastereomer: 1.07 & 1.24 (je s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.51-1.95 (m, 4H, $NCHCH_2^{\beta-Glu}$ & $NCHCH_2CH_2^{\gamma-Glu}$), 2.70 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1H, $NCHCH(OH)^{\alpha-Glu}$), 2.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $NCHCH(OH)$), 3.43 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, $N(CHHPh)_2$), 3.45 (td, $J = 6.4, 1.2$ Hz, 2H, $CH_2OH^{\delta-Glu}$), 3.99 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H, $N(CHHPh)_2$), 4.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $NCHCH(OH)$), 4.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.18-7.37 (m, 10H, H^{ar}).

Nebendiastereomer: 0.75 & 1.11 (je s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.24-1.29 (m, überlappt, 3H, OCH_2CH_3), 1.51-1.95 (m, 4H, $NCHCH_2^{\beta-Glu}$ & $NCHCH_2CH_2^{\gamma-Glu}$), 2.80 (td, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H, $NCHCH(OH)^{\alpha-Glu}$), 3.56 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H, $N(CHHPh)_2$), 3.66 (td, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 2H, $CH_2OH^{\delta-Glu}$), 3.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H,

NCHCH(OH)), 3.93 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H, N(CHHPh)₂), 4.11 (überlappt m, 2H, OCH₂CH₃), 7.18-7.37 (m, 10H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer: 14.2 (OCH₂CH₃), 21.0 (C(CH₃)(CH₃)), 22.9 (NCHCH₂CH₂^γ-Glu), 24.5 (C(CH₃)(CH₃)), 30.0 (NCHCH₂^β-Glu), 46.8 (C(CH₃)₂), 54.1 (N(CH₂Ph)₂), 56.1 (NCHCH(OH)^α-Glu), 61.3 (OCH₂CH₃), 62.8 (CH₂OH^δ-Glu), 74.4 (NCHCH(OH)), 127.0 (C^{ar}), 128.3 (C^{ar}), 129.1 (C^{ar}), 140.4 (C^{ar}), 178.0 (COO).

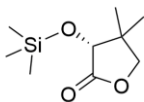
Nebendiastereomer: 14.2 (OCH₂CH₃), 18.3 & 24.2 (C(CH₃)₂), 25.2 (NCHCH₂CH₂^γ-Glu), 32.0 (NCHCH₂^β-Glu), 45.8 (C(CH₃)₂), 54.1 (N(CH₂Ph)₂), 58.4 (NCHCH(OH)^α-Glu), 60.7 (OCH₂CH₃), 62.9 (CH₂OH^δ-Glu), 74.3 (NCHCH(OH)), 127.6 (C^{ar}), 128.7 (C^{ar}), 129.5 (C^{ar}), 140.4 (C^{ar}), 178.0 (COO).

HRMS ESI (m/z) [M+H]⁺ berechnet für C₂₅H₃₆O₄N⁺ 414.26389, gefunden 414.26303.

5.3.5 Vorschriften zu Abschnitt 3.2.6

(R)-4,4-Dimethyl-3-((trimethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-on (253)

(R)-Pantolacton (**R-235**) (325 mg, 2.5 mmol, 1.0 Äquiv.) wird unter Argon in THF (1 mL, abs) gelöst und Triethylamin (0.42 mL, 3.0 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben, dann TMSCl (0.38 mL, 3.0 mmol, 1.2 Äquiv.). Ein weißer Feststoff fällt aus und die entstandene Suspension wird für 24h gerührt. Dem Ansatz wird H₂O und EtOAc zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigte Organik mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie (CH/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten (420 mg, 83%).



Chemical Formula: C₉H₁₈O₃Si
Molecular Weight: 202.33

Schmelzpunkt 37.7 – 38.3 °C.

R_f (SiO₂) 0.29 CH/EtOAc 9:1.

IR 2979, 2963, 2934, 2912, 2874, 1799, 1778, 1485, 1462, 1402, 1376, 1369, 1359, 1299, 1272, 1250, 1208, 1184, 1134, 1009, 994, 960, 948, 920, 882, 842, 812, 761, 748, 694, 638, 619, 556.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.05 & 1.14 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 3.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CHHO), 3.98 (s, 3H, SiOCH), 4.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CHHO).

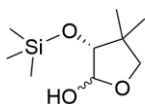
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 0.17 (Si(CH₃)₃), 19.2 & 23.1 (C(CH₃)₂), 40.8 (C(CH₃)₂), 76.0 (CH₂O), 76.7 (SiOCH), 176.0 (COO).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₉O₃Si⁺ 203.10980, gefunden 203.10935.

[α]_D²⁸ +19.9 (*c* = 1.4, CHCl₃).

(3R)-4,4-Dimethyl-3-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-ol (254)

(R)-4,4-Dimethyl-3-((trimethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-on (**253**) (309 mg, 1.53 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 4.70 mL Toluol (abs) unter Argon vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. DIBAL-H (1M in THF, 1.60 mL, 1.60 mmol, 1.05 Äquiv.) wird langsam zugetropft und der Ansatz 25 Minuten lang gerührt. Es erfolgt eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (CH/EtOAc 9:1). Da neben dem gewünschten Produkt ein anderes entsteht, wird die Reaktion vorzeitig durch Zugabe von CH_3OH abgebrochen und 5 Minuten lang bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur gebracht und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 9:1 \rightarrow 3:2). Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (143 mg, 46%), daneben 15% des Nebenproduktes (3R)-4,4-dimethyl-2-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-3-ol (47 mg) sowie 4% des re-isolierten Eduktes (12 mg).



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Si}$
Molecular Weight: 204,34

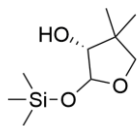
R_f (SiO_2) 0.18 CH/EtOAc 9:1.

IR 3404, 2958, 2875, 1468, 1393, 1368, 1251, 1200, 1133, 1099, 1021, 986, 949, 927, 884, 838, 750, 686, 624, 568.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) Mischung aus Isomeren, Hauptisomer: 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 & 1.05 (je s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.41 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, CHHO), 3.63 (d, $J = 4.1\text{ Hz}$, 1H, SiOCH), 3.70 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, CHHO), 3.83 (d, $J = 10.2\text{ Hz}$, 1H, OH), 5.39 (dd, $J = 10.2, 4.1\text{ Hz}$, 1H, HOCH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) Mischung aus Isomeren, Hauptisomer: 0.26 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 & 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 41.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 77.9 (CH_2O), 78.9 (SiOCH), 98.3 (HOCH).

$[\alpha]_D^{25} +23.4$ ($c = 0.9$, CHCl_3). Zeigt Mutarotation, Messung nach ca 20 Minuten Equilibrierung.

(3R)-4,4-Dimethyl-2-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-3-ol (256)

Chemical Formula: C₉H₂₀O₃Si
Molecular Weight: 204,34

R_f (SiO₂) 0.60 CH/EtOAc 9:1.

IR 3514, 2961, 2878, 1470, 1390, 1366, 1311, 1251, 1194, 1128, 1086, 1038, 1004, 945, 934, 897, 839, 755, 689.

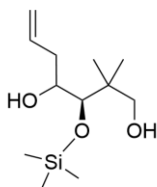
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.07 (s, 6H, C(CH₃)₂), 2.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, HOCH), 3.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHHO), 3.61 (dd, *J* = 6.7, 4.9 Hz, 1H, HOCH), 3.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHHO), 5.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, SiOCH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 0.30 (Si(CH₃)₃), 20.0 (C(CH₃)(CH₃)), 26.0 (C(CH₃)(CH₃)), 41.3 (C(CH₃)₂), 77.9 (CH₂O), 78.9 (SiOCH), 98.3 (HOCH).

[α]_D²⁵ +173.8 (*c* = 0.7, CHCl₃).

(3R)-2,2-Dimethyl-3-((trimethylsilyl)oxy)hept-6-en-1,4-diol (255)

(3R)-4,4-Dimethyl-3-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-ol (**254**) (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) wird unter Argon vorgelegt und mit 2.5 mL CH₂Cl₂ (abs) versetzt. Die Lösung wird auf -70 °C gekühlt und Allylmagnesiumchlorid (2.0M in THF) zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht langsam auf 15 °C aufgetaut (ca 17 h). Anschließend erfolgt ein Reaktionsabbruch durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung. Der Ansatz wird mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Nach Trocknung über Na₂SO₄, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 9:1). Die beiden Diastereomere des gewünschten Produktes werden jeweils als farblose Öle in 19% Ausbeute (12 mg, Diastereomer 1) und in 55% Ausbeute (33 mg, Diastereomer 2) erhalten.



Chemical Formula: $C_{12}H_{26}O_3Si$

Molecular Weight: 246,42

Diastereomer 1:

R_f (SiO_2) 0.49 CH/EtOAc 7:3.

IR 3344, 2959, 2909, 2903, 2874, 1642, 1475, 1436, 1252, 1091, 1047, 910, 878, 840, 751, 688.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 0.21 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.85 & 0.97 (je s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.13 (dddt, $J = 14.0$ Hz, 7.4, 7.0, 0.9 Hz, 1H, HOCHCHH), 2.34 (dddt, $J = 14.0$, 7.6, 6.2, 1.5 Hz, 1H, HOCHCHH), 3.09 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CHHOH), 3.33 (s, 1H, SiOCH), 3.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CHHOH), 3.85 (dd, $J = 7.6$, 7.0 Hz, 1H, HOCH), 5.120 (ddd, $J = 17.8$, 1.5, 0.9 Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.124 (ddd, $J = 10.2$, 1.5, 0.9 Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.80 (dddd, $J = 17.8$, 10.2, 7.4, 6.2 Hz, 1H, $CH=CH_2$).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 1.1 ($Si(CH_3)_3$), 21.6 & 25.1 ($C(CH_3)_2$), 39.7 ($C(CH_3)_2$), 41.1 (HOCHCH₂), 66.7 (CH₂OH), 68.7 (HOCH), 80.3 (SiOCH), 117.7 ($CH=CH_2$), 134.9 ($CH=CH_2$).

HRMS (ESI) m/z berechnet für $C_{21}H_{27}O_3Si^+$ 247.17240, gefunden 247.17235.

$[\alpha]^{25}_D +1.6$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$).

Diastereomer 2:

R_f (SiO_2) 0.42 CH/EtOAc 7:3.

IR 3344, 2958, 2910, 2904, 2880, 1641, 1475, 1432, 1252, 1099, 1041, 911, 874, 838, 751, 683.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 0.17 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.94 & 0.96 (je s, 3H, $C(CH_3)_2$), 2.13 (dddt, $J = 14.0$, 10.3, 9.6, 0.9 Hz, 1H, HOCHCHH), 2.53 (dddt, $J = 14.0$, 5.5, 2.6, 1.4 Hz, 1H, HOCHCHH), 3.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CHHOH), 3.48 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CHHOH), 3.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, SiOCH), 3.75 (ddd, $J = 10.3$, 5.0, 2.7 Hz, 1H, HOCH), 5.19 (ddd, $J = 17.5$, 1.5, 0.9 Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.20 (ddd, $J = 9.0$, 1.5, 0.9 Hz, 1H, $CH=CHH$), 5.85 (dddd, $J = 17.5$, 9.6, 9.0, 5.5 Hz, 1H, $CH=CH_2$).

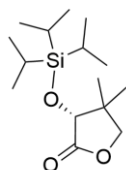
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 0.9 ($SiCH_3$), 21.8 & 23.6 ($C(CH_3)_2$), 38.7 (HOCHCH₂), 39.7 ($C(CH_3)_2$), 70.4 (CH₂OH), 71.0 (HOCH), 82.5 (SiOCH), 119.1 ($CH=CH_2$), 135.5 ($CH=CH_2$).

HRMS (ESI) m/z berechnet für $C_{21}H_{27}O_3Si^+$ 247.17240, gefunden 247.17226.

$[\alpha]^{25}_D -7.0$ ($c = 1.5$, $CHCl_3$).

(R)-4,4-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-on (257)

Zu einer Lösung aus (R)-Pantolacton (**R-235**) (260 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 0.52 mL DMF wird Imidazol (340 mg, 5.0 mmol, 2.5 Äquiv.) und Triisopropylsilylchlorid (0.51 mL, 2.4 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Die entstehende gelbe Lösung wird zwei Tage lang gerührt. Dann wird gesättigte NaCl-Lösung und EtOAc zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase einmal mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄, werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/Et₂O 9:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (515 mg, 90%).



Chemical Formula: C₁₅H₃₀O₃Si
Molecular Weight: 286,49

R_f (SiO₂) 0.57 (CH/Et₂O 9:1)

IR 2944, 2894, 2868, 1793, 1789, 1464, 1367, 1349, 1269, 1203, 1124, 1070, 1026, 1012, 994, 942, 919, 882, 836, 805, 679, 556.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.09 (überlappt s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 1.10 & 1.11 (je d, *J* = 7.3 Hz, 18H, Si(CH(CH₃)(CH₃))₃), 1.18 (s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 1.21 (überlappt, spt, *J* = 7.6 Hz, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 3.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CHHO), 3.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CHHO), 4.18 (s, 1H, SiOCH).

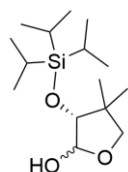
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 12.7 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.1 & 18.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 19.3 & 23.4 (C(CH₃)₂), 41.6 (C(CH₃)₂), 75.8 (CH₂O), 77.2 (SiOCH), 175.9 (COO).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₅H₃₁O₃Si⁺ 287.20370, gefunden 287.20384.

[α]_D²⁴ +20.1 (*c* = 0.9, CHCl₃).

(3R)-4,4-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-ol (258)

(R)-4,4-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-on (**257**) (222 mg, 0.78 mmol, 1.0 Äquiv.) wird in 2.3 mL Toluol (abs) unter Argon gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und DIBAL-H (1.0M in Hexan, 1.01 mL, 1.01 mmol, 1.3 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktion wird für 15 Minuten gerührt und per Dünnschichtchromatographie kontrolliert (CH/EtOAc 9:1). Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von CH_3OH abgebrochen und nochmals für 5 Minuten bei -78°C gerührt. Der Ansatz wird nun auf Raumtemperatur gebracht und der entstehende weiße Niederschlag über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (207 mg, 93%).



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$
Molecular Weight: 288,50

R_f (SiO_2) 0.30 CH/EtOAc 9:1

IR 3395, 2943, 2867, 1465, 1390, 1367, 1245, 1201, 1116, 1017, 948, 921, 881, 835, 678, 657, 584.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) Hauptisomer: 1.07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 1.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.11 (überlappt, s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 1.12 (überlappt, s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CHHO), 3.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CHHO), 3.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, OH), 3.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, SiOCH), 5.36 (dd, $J = 7.6, 4.7$ Hz, 1H, HOCH).

Nebenisomer: 1.07 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$), 1.10 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.12 (ovl, s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ & $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 2.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, OH), 3.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CHHO), 3.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CHHO), 3.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, SiOCH), 5.22 (dd, $J = 4.0, 2.7$ Hz, 1H, HOCH).

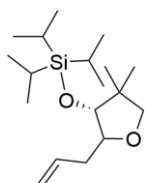
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) Hauptisomer: 12.5 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 20.6 & 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 41.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 77.0 (CH_2O), 80.0 (SiOCH), 98.0 (HOCH).

Nebenisomer: 12.5 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 20.5 & 24.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 43.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 78.9 (CH_2O), 85.9 (SiOCH), 105.2 (HOCH).

$[\alpha]_D^{24} +14.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

(((3R)-2-Allyl-4,4-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)oxy)triisopropylsilan (261)

(3R)-4,4-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-ol (**258**) (50 mg, 0.173 mmol, 1.0 Äquiv.) wird unter Argon in 1 mL CH₂Cl₂ (abs) gelöst und auf -70 °C gekühlt. Anschließend wird TiCl₄ (0.02 mL, 0.173 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und 10 Minuten lang gerührt, dann Allyltrimethylsilan (0.03 mL, 0.173 mmol, 1.0 Äquiv.). Nach 20 Minuten wird der Ansatz durch Zugabe von 1M HCl abgebrochen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ und EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 99:1). Die Verbindung wird als Mischung zweier Diastereomere erhalten, die nicht weiter aufgetrennt werden (25 mg, 46%).



Chemical Formula: C₁₈H₃₆O₂Si
Molecular Weight: 312,57

R_f (SiO₂) 0.41 & 0.31 CH/EtOAc 99:1 (Diastereomerengemisch).

IR 2963, 2945, 2894, 2867, 1642, 1465, 1390, 1365, 1249, 1114, 1057, 1014, 997, 911, 882, 828, 677, 654, 575.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer: 1.038 & 1.042 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 1.09 (br s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃ & Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.12 (dddt, *J* = 14.2, 8.8, 6.8, 1.5 Hz, 1H, OCHCHH), 2.38 (dddt, *J* = 14.2, 6.4, 3.1, 1.5 Hz, 1H, OCHCHH), 3.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHHO), 3.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHHO), 3.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, SiOCH), 3.75 (ddd, *J* = 8.8, 5.2, 3.1 Hz, 1H, OCHCH₂), 5.09 (dtd, *J* = 10.7, 1.5, 0.8 Hz, 1H, CH=CHH), 5.13 (dtd, *J* = 17.0, 1.5, 0.8 Hz, 1H, CH=CHH), 5.90 (dddd, *J* = 17.0, 10.7, 6.8, 6.4 Hz, 1H, CH=CH₂).

Nebendiastereomer: 1.06 & 1.07 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 1.11 (br s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃ & Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.22-2.40 (ovl, m, 2H, OCHCH₂), 3.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHHO), 3.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHHO), 4.09 (ddd, *J* = 15.2, 5.8, 3.0 Hz, 1H, OCHCH₂), 4.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, SiOCH), 5.07 (ddt, *J* = 10.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH=CHH), 5.12 (ddt, *J* = 17.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH=CHH), 5.92 (dddd, *J* = 17.0, 10.0, 6.7, 6.4 Hz, 1H, CH=CH₂).

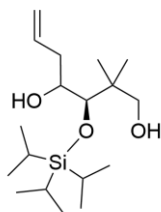
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer: 13.0 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.3 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 20.1 & 25.3 (C(CH₃)₂), 38.8 (OCHCH₂), 43.1 (C(CH₃)₂), 78.7 (CH₂O), 83.8 (SiOCH), 86.0 (OCHCH₂), 116.9 (CH=CH₂), 135.5 (CH=CH₂).

Nebendiastereomer: 13.4 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.4 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 20.6 & 25.8 (C(CH₃)₂), 35.4 (OCHCH₂), 43.4 (C(CH₃)₂), 77.8 (CH₂O), 81.5 (SiOCH), 82.0 (OCHCH₂), 116.3 (CH=CH₂), 136.7 (CH=CH₂).

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₃₇O₂Si⁺ 313.25573, gefunden 313.25486.

(3R)-2,2-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-en-1,4-diol (259)

Eine Lösung aus (3R)-4,4-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-ol (**258**) (210 mg, 0.73 mmol, 1.0 Äquiv.) in 7.3 mL THF (abs) wird auf -70 °C gekühlt und Allylmagnesiumchlorid (2.0M in THF, 2.91 mmol, 4.0 Äquiv.) wird unter Argon zugegeben. Der Ansatz wird 15 h lang gerührt und dabei auf +15 °C langsam erwärmt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 1M HCl abgebrochen und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert (4x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt enthält die (4R/S)-Diastereomere, die mittels Säulenchromatographie (CH/EtOAc 8:2) getrennt werden. Zwei farblose Feststoffe werden erhalten (211 mg, 88%), das (4R)-Isomer (27 mg) und das (4S)-Isomer (184 mg).



Chemical Formula: C₁₈H₃₈O₃Si
Molecular Weight: 330,58

(3R,4R)-Diastereomer 1:

Schmelzpunkt 57-63 °C.

R_f (SiO₂) 0.36 CH/EtOAc 8:2.

IR 3183, 2959, 2942, 2866, 2854, 1645, 1463, 1384, 1365, 1311, 1258, 1086, 1069, 1051, 1013, 988, 973, 931, 921, 884, 817, 787, 676, 647, 625, 569.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.92 & 1.00 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.11-1.25 (überlappt, m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.15 (überlappt, s, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.23 (ddd, J = 13.8, 6.9, 6.3 Hz, 1H, CH₂=CHCHH), 2.41 (ddd, J = 13.8, 8.1, 6.9 Hz, 1H, CH₂=CHCHH), 3.10 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.57 (s, 1H, CHOSi), 3.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.90 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H, CHOH), 5.09-5.16 (m, 2H, CH₂=CH), 5.82 (ddt, J = 17.1, 10.4, 6.9 Hz, 1H, CH₂=CH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 13.7 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.7 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 22.4 & 24.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.9 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 66.9 (CH_2OH), 69.3 (CHOH), 80.5 (CHOSi), 117.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 135.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}^+$ 331.26630, gefunden 331.26600.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +3.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

(3R,4S)-Diastereomer 2:

Schmelzpunkt 68-73 °C.

R_f (SiO_2) 0.34 (CH/EtOAc 8:2)

IR 3180, 2958, 2942, 2866, 2844, 1644, 1459, 1385, 1367, 1303, 1256, 1089, 1067, 1049, 1012, 988, 972, 936, 913, 883, 823, 790, 678, 650, 633, 565.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.00 & 1.05 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.05-1.23 (überlappt, m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.13 (überlappt, s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 2.32-2.49 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 3.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CHHOH), 3.62 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CHHOH), 3.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CHOSi), 3.87 (dt, $J = 9.6, 3.5$ Hz, 1H, CHOH), 5.11-5.23 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.77-5.94 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$).

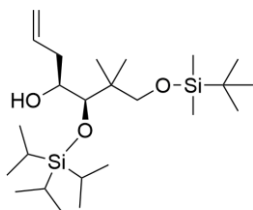
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 13.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 23.2 & 24.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.2 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 40.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 68.9 (CH_2OH), 74.3 (CHOH), 82.1 (CHOSi), 118.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 135.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}^+$ 331.26630, gefunden 331.26578.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -0.82$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

(4*S*,4*R*)-7-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6,6-dimethyl-5-((*triisopropylsilyl*)oxy)hept-1-en-4-ol (262)

(3*R*,4*S*)-2,2-Dimethyl-3-((*triisopropylsilyl*)oxy)hept-6-en-1,4-diol (**259b**) (117 mg, 354 μ mol, 1.00 Äquiv.), wird in 3.5 mL CH₂Cl₂ unter Argon vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Es werden Imidazol (48 mg, 708 μ mol, 2.00 Äquiv.) sowie TBSCl (56 mg, 372 μ mol, 1.05 Äquiv.) zugegeben und der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht. Nach 24 h Reaktionszeit wird der Ansatz mit CH₂Cl₂ vergrößert und die organische Phase mit H₂O gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄, wird die organische Phase im Vakuum einkonzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH/Et₂O 95:5). Es wird ein farbloser Feststoff erhalten (144 mg, 91%).



Chemical Formula: C₂₄H₅₂O₃Si₂
Molecular Weight: 444,8470

R_f (SiO₂) 0.81 CH/EtOAc 95:5.

IR 3158, 2959, 2942, 2866, 2844, 1458, 1385, 1367, 1305, 1256, 1182, 1088, 1067, 1051, 1012, 988, 972, 936, 913, 833, 791, 823, 791, 679, 652, 633, 579, 563.

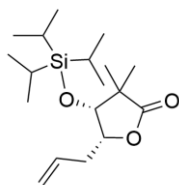
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.92 & 1.00 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 1.09-1.19 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.30-2.44 (m, 2H, HOCHCH₂), 3.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHHOSi), 3.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHHOSi), 3.81 (ddd, *J* = 9.8, 3.5, 3.1 Hz, 1H, HOCH), 3.84 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, CHOSi), 5.08-5.15 (m, 2H, CH=CH₂), 5.85-5.95 (m, 1H, CH=CH₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) -5.3 (Si(CH₃)₂), 13.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.7 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 22.6 & 22.9 (C(CH₃)₂), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 38.5 (HOCHCH₂), 41.0 (C(CH₃)₂), 69.6 (CH₂OSi), 74.1 (HOCH), 80.6 (CHOSi), 117.2 (CH=CH₂), 136.6 (CH=CH₂).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₂₄H₅₃O₃Si₂⁺ 445.35277, gefunden 445.35198.

(4*R*,5*R*)-5-Allyl-3,3-dimethyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3*H*)-on (264a)

Eine Lösung aus (3*R*,4*R*)-2,2-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-en-1,4-diol (**259a**) (24 mg, 73 μ mol, 1.0 Äquiv.) in 0.75 mL CH₂Cl₂ unter Argon wird auf 0 °C gekühlt und (Diacetoxiod)benzol (70 mg, 218 μ mol, 3.0 Äquiv.) sowie (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (4.5 mg, 3 μ mol, 0.4 Äquiv.) werden zugegeben. Die Reaktion wird 15 Minuten lang unter Kühlung gerührt, anschließend wird das Eisbad entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (Dünnschichtchromatographie CH/EtOAc 8:2). Da das Edukt noch nicht vollständig abreagiert ist, wird nochmals (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (4.5 mg, 3 μ mol, 0.4 Äquiv.) zugegeben und weitere 4 h gerührt. Dann wird eine wässrige Lösung aus Na₂S₂O₃ (10 wt.%) zugegeben und mit Et₂O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/Aceton 98:2). Nach zweimaliger Säulenchromatographie wird eine kleine Fraktion des sauberen Produkts erhalten (3 mg, 13%).



Chemical Formula: C₁₈H₃₄O₃Si
Molecular Weight: 326,55

R_f (SiO₂) 0.79 CH/EtOAc 8:2, 0.19 CH/Aceton 9.8:0.2.

IR 2945, 2868, 1777, 1644, 1464, 1391, 1363, 1346, 1258, 1204, 1143, 1069, 1014, 997, 964, 916, 882, 856, 809, 741, 680, 615, 563.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.12 (s, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.09-1.16 (überlappt m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.26 & 1.28 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 2.479 (überlappt, ddtd, *J* = 6.9, 5.3, 1.4, 1.2 Hz, 1H, COOCHCHH) 2.482 (überlappt, ddtd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4, 1.2 Hz, 1H, COOCHCHH), 4.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, SiOCH), 4.47-4.57 (m, 1H, COOCH), 5.14 (ddt, *J* = 10.4, 1.8, 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.17 (ddt, *J* = 17.1, 1.8, 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.93 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 6.9 Hz, 1H, CH=CH₂).

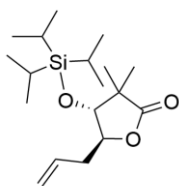
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 13.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.3 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 19.5 & 24.3 (C(CH₃)₂), 34.5 (COOCHCH₂), 44.8 (C(CH₃)₂), 78.4 (CHOSi), 81.3 (COOCH), 117.8 (CH=CH₂), 134.4 (CH=CH₂), 180.9 (COO).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₃₅O₃Si⁺ 327.23500, gefunden 327.23407.

$[\alpha]_D^{26} +49.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3).

(4*R*,5*S*)-5-Allyl-3,3-dimethyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3*H*)-on (264*b*)

Eine Lösung aus (3*R*,4*S*)-2,2-Dimethyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-en-1,4-diol (**259b**) (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äquiv.) in 1.5 mL CH_2Cl_2 unter Argon wird auf 0 °C gekühlt und (Diacetoxiod)benzol (146 mg, 0.45 mmol, 3.0 Äquiv.) sowie (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (4.7 mg, 0.03 mmol, 0.2 Äquiv.) werden zugegeben. Die Reaktion wird 15 Minuten lang unter Kühlung gerührt, anschließend wird das Eisbad entfernt und für weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt (Dünschichtchromatographie CH/EtOAc 8:2). Eine wässrige Lösung aus $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 wt.%) wird zugegeben und mit Et_2O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/ Et_2O 95:5) und das Produkt als leicht gelbes Öl erhalten (45 mg, 91%).



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$
Molecular Weight: 326,55

R_f (SiO_2) 0.79 (CH/EtOAc 8:2)

IR 2945, 2868, 1782, 1644, 1464, 1391, 1365, 1325, 1271, 1213, 1138, 1059, 1035, 998, 988, 918, 882, 854, 813, 741, 679, 613, 570.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.95-1.13 (überlappt, m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.10 (ovl, s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.20 & 1.28 (je s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.33 (dddt, $J = 15.0, 8.5, 7.6, 1.4$ Hz, 1H, COOCHCHH), 2.67 (dddt, $J = 15.0, 6.8, 3.0, 1.4$ Hz, 1H, COOCHCHH), 4.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHOSi), 4.15 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 3.0$ Hz, 1H, COOCH), 5.17 (dtd, $J = 10.0, 1.4, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.18 (dtd, $J = 17.1, 1.4, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.87 (dddd, $J = 17.1, 10.3, 7.6, 6.8$ Hz, 1H, CH=CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 13.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.8 & 23.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.1 (COOCHCH_2), 44.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 80.3 (CHOSi), 82.5 (COOCH), 118.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 133.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 180.1 (COO).

NOESY-DIFF 4.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHOSi) \rightarrow 1.10, 1.28, 2.33, 2.67;

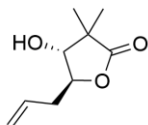
4.15 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 3.0$ Hz, 1H, CHCH₂) \rightarrow 1.20, 2.33, 2.67, 5.17, 5.18, 5.87.

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₃₅O₃Si⁺ 327.23500, gefunden 327.23459.

$[\alpha]^{23}_D -59.9$ ($c = 0.8$, CHCl₃).

(4*R*,5*S*)-5-Allyl-4-hydroxy-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-on (Dia2-265)

Unter Argon werden 0.3 mL THF (abs) vorgelegt und mit einer Spatelspitze 4Å Molsieb versetzt. Nach Zugabe von TBAI (1M in THF, 51 μ L, 51 μ mol, 1.2 Äquiv.), wird die Suspension 10 Minuten lang gerührt und dann (4*R*,5*S*)-5-Allyl-3,3-dimethyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3*H*)-on (Dia2-261) (14 mg, 43 μ mol, 1.0 Äquiv.), gelöst in 0.8 mL THF (abs), zugegeben. Nach 30 Minuten ist das Edukt abreagiert und der Ansatz wird abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit EtOAc nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 3:1 \rightarrow EtOAc 100%). Es wird ein farbloses Öl erhalten (6 mg, 82%).



Chemical Formula: C₉H₁₄O₃
Molecular Weight: 170.21

R_f (SiO₂) 0.24 CH/EtOAc 3:1.

IR 3429, 2978, 2936, 2874, 2856, 1754, 1645, 1466, 1431, 1389, 1334, 1274, 1223, 1140, 1100, 1054, 1007, 987, 921, 801, 754, 623, 593, 558.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.20 & 1.27 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 2.55 (ddtd, $J = 7.1, 6.2, 1.5, 1.1$ Hz, 1H, OCHCHH), 2.56 (ddtd, $J = 7.1, 6.2, 1.5, 1.1$ Hz, 1H, OCHCHH), 3.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, HOCH), 4.17 (dt, $J = 7.8, 6.2$ Hz, 1H, OCHCH₂), 5.20 (dtd, $J = 10.0, 1.6, 1.5$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.24 (dtd, $J = 17.2, 1.6, 1.5$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.88 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 7.1$ Hz, 1H, CH=CH₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 17.9 & 22.9 (C(CH₃)₂), 37.2 (OCHCH₂), 43.8 (C(CH₃)₂), 79.5 (HOCH), 80.5 (OCHCH₂), 119.3 (CH=CH₂), 132.4 (CH=CH₂).

NOESY-DIFF: 3.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, HOCH) \rightarrow 1.27, 2.55 & 2.56.

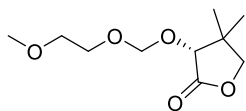
4.17 (dt, $J = 7.8, 6.2$ Hz, 1H, OCHCH₂) \rightarrow 1.20, 2.55 & 2.56.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ berechnet für $C_9H_{15}O_3^+$ 171.10157, gefunden 171.10118.

$[\alpha]^{26}_D -67.5$ ($c = 0.4$, $CHCl_3$).

***(R)*-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3H)-on**

Eine Lösung aus (*R*)-Pantolacton (*R*-**235**) (650 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5 mL THF (abs) wird auf 0 °C gekühlt und NaH (60% in Mineralöl, 280 mg, 7.0 mmol, 1.4 Äquiv.) portionsweise zugegeben. Die Reaktion wird gerührt bis keine H_2 -Entwicklung mehr erkennbar ist. Dann wird 2-Methoxyethoxymethylchlorid (0.68 mL, 6.0 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und die Reaktion wird bei 0 °C gerührt. Nach einer Stunde wird der Reaktionsfortschritt per Dünnschichtchromatographie kontrolliert (CH_2Cl_2 / MeOH 9:1) und die Reaktion mit H_2O abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt ($CH/EtOAc$ 3:1). Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten (763 mg, 70%).



Chemical Formula: $C_{10}H_{18}O_5$
Molecular Weight: 218,25

R_f (SiO_2) 0.19 $CH/EtOAc$ 3:1; 0.33 $CH/EtOAc$ 3:2.

IR 2964, 2932, 2896, 2876, 2820, 1783, 1466, 1398, 1369, 1298, 1234, 1201, 1151, 1119, 1097, 1058, 1027, 1011, 989, 944, 890, 847, 816, 709, 642, 558.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.11 & 1.21 (je s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.52-3.64 (m, 2H, OCH_2CH_2O), 3.79-3.84 (m, 2H, OCH_2CH_2O), 3.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $C(CH_3)_2CHH$), 3.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $C(CH_3)_2CHH$), 4.14 (s, 1H, OCH), 4.85 (d, $J = 6.9$ Hz, $OCHHO$), 5.09 (d, $J = 6.9$ Hz, $OCHHO$).

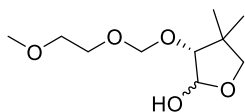
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 19.6 & 23.3 ($C(CH_3)_2$), 40.3 ($C(CH_3)_2$), 59.2 (OCH_3), 67.7 (OCH_2CH_2O), 71.8 (OCH_2CH_2O), 76.2 ($C(CH_3)_2CH_2$), 78.5 (OCH), 95.2 (OCH_2O), 175.1 (COO).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{10}H_{18}O_5Na^+$ 241.10464, gefunden 241.10457.

$[\alpha]^{22}_D +88.6$ ($c = 1.3$, $CHCl_3$).

(3R)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-ol (266)

Eine Lösung aus (R)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3H)-on (845 mg, 3.87 mmol, 1.00 Äquiv.) in 11 mL Toluol (abs) unter Argon wird auf -70 °C gekühlt und DIBAL-H (1.0 M in Hexan, 4.45 mmol, 1.15 Äquiv.) langsam zugetropft. Nach 10 Minuten wird die Reaktion per Dünnschichtchromatographie (CH/EtOAc 1:1) kontrolliert und die Reaktion durch Zugabe von CH₃OH abgebrochen. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur gebracht, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Dieser wird über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und mittels Säulenchromatographie (CH/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl (779 mg, 91%) erhalten.



Chemical Formula: C₁₀H₂₀O₅

Molecular Weight: 220,27

R_f (SiO₂) 0.27 CH/EtOAc 1:1.

IR 3410, 2932, 2876, 1468, 1367, 1242, 1200, 1167, 1115, 1096, 1028, 983, 948, 933, 908, 848, 613, 582, 561.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) Hauptisomer: 0.98 & 1.08 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 3.08 (s, 3H, OCH₃), 3.12-3.67 (m, 5H, OCH₂CH₂O & C(CH₃)₂CHH), 3.77-3.83 (m, 2H, C(CH₃)₂CHH & C(CH₃)₂CHO), 4.18 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCHHO), 4.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCHHO), 5.48-5.51 (m, 1H, HOCH).

Nebenisomer: 0.83 & 1.05 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 3.04 (s, 3H, OCH₃), 3.12-3.67 (m, 6H, OCH₂CH₂O & C(CH₃)₂CHH & (CH₃)₂CHO), 3.77-3.83 (m, 1H, C(CH₃)₂CHH), 4.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, OH), 4.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHHO), 4.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHHO), 5.49-5.54 (m, 1H, HOCH).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) Hauptisomer: 20.7 & 23.9 (C(CH₃)₂), 40.8 (C(CH₃)₂), 58.7 (OCH₃), 67.3 (OCH₂CH₂O), 72.03 (OCH₂CH₂O), 78.5 (C(CH₃)₂CH₂), 90.9 (C(CH₃)₂CHO), 95.7 (OCH₂O), 103.4 (HOCH).
Nebenisomer: 20.9 & 26.1 (C(CH₃)₂), 42.0 (C(CH₃)₂), 58.7 (OCH₃), 68.1 (OCH₂CH₂O), 72.07 (OCH₂CH₂O), 77.3 (C(CH₃)₂CH₂), 85.4 (C(CH₃)₂CHO), 96.7 (OCH₂O), 98.1 (HOCH).

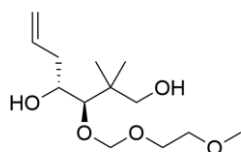
HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₂₀O₅Na⁺ 243.12029, gefunden 243.12058.

[α]_D²³ -16.1 (*c* = 1.6, CHCl₃). Zeigt Mutarotation, 3 Stunden Equilibrierungszeit.

(3*R*,4*R*)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-2,2-dimethylhept-6-en-1,4-diol (267)

Unter Argon wird Allylmagnesiumchlorid (2.0M in THF, 0.91 mL, 1.82 mmol, 4.0 Äquiv.) vorgelegt und das Lösungsmittel der Grignard-Lösung unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Argon gesetzt, 2 mL CH₂Cl₂ (abs) zugegeben sowie im Ultraschallbad suspendiert. Anschließend wird die Suspension auf -40 °C gekühlt und eine Lösung des (3*R*)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-ol (**266**) (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 Äquiv.) in 1 mL CH₂Cl₂ (abs) wird zugegeben. Der Ansatz wird anschließend über Nacht von -40 °C auf ca. 10 °C auftauen lassen. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1M HCl-Lösung abgebrochen und das Gemisch drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch in die beiden Diastereomere getrennt, die jeweils als farblose Öle erhalten werden (Diastereomer 1: 58 mg, 49%; Diastereomer 2: 38 mg, 32%).

(3*R*,4*R*)-Diastereomer 1:



Chemical Formula: C₁₃H₂₆O₅
Molecular Weight: 262,34600

R_f (SiO₂) 0.34 CH/EtOAc 1:3.

IR 3438, 2930, 2876, 1641, 1473, 1365, 1202, 1171, 1132, 1104, 1082, 1036, 915, 849, 580.

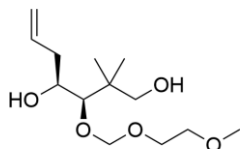
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.92 & 0.94 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 2.31 (dddt, *J* = 14.0, 7.8, 6.3, 1.4 Hz, 1H, HOCHCHH), 2.46 (dddt, *J* = 14.0, 7.8, 6.0, 1.4 Hz, 1H, HOCHCHH), 3.25 (s, 1H, HOCHCHO), 3.28 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CHHOH), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CHHOH), 3.56-3.61 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.73-3.86 (überlappt, m, 3H, OCH₂CH₂O), 3.85 (überlappt, dd, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 1H, HOCH), 4.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCHHO), 4.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCHHO), 5.12 (dtd, *J* = 10.0, 1.4, 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.13 (dtd, *J* = 17.0, 1.4, 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.82 (dddd, *J* = 17.0, 10.0, 7.8, 6.3 Hz, 1H, CH=CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 21.2 & 24.1 (C(CH₃)₂), 40.0 (C(CH₃)₂), 40.9 (HOCHCH₂), 59.1 (OCH₃), 68.0 (CH₂OH), 68.6 (OCH₂CH₂O), 68.8 (HOCH), 71.9 (OCH₂CH₂O), 86.4 (HOCHCHO), 98.8 (OCH₂O), 117.9 (CH=CH₂), 135.1 (CH=CH₂).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₆O₅Na⁺ 285.16725, gefunden 285.16737.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} -6.0$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

(3*R*,4*S*)-Diastereomer 2:



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_5$
Molecular Weight: 262,34600

R_f (SiO_2) 0.21 CH/EtOAc 1:3.

IR 3440, 2932, 2879, 1642, 1473, 1365, 1200, 1156, 1130, 1103, 1076, 1038, 913, 848, 580.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.92 & 1.00 (je s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.19-2.32 (m, 1H, HOCHCHH), 2.41-2.51 (m, 1H, HOCHCHH), 3.30 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CHHOH), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CHHOH), 3.55-3.60 (m, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ & HOCHCHO), 3.70-3.86 (m, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ & HOCH), 4.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCHHO), 4.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCHHO), 5.14 (dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.15 (dt, $J = 16.8, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.92 (dddd, $J = 16.8, 10.4, 7.7, 6.3$ Hz, 1H, CH=CH_2).

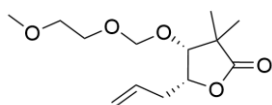
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 21.4 & 22.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.4 (HOCHCH_2), 39.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 59.2 (OCH_3), 68.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.1 (CH_2OH), 71.4 (HOCH), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 89.3 (HOCHCHO), 98.1 (OCH_2O), 117.6 (CH=CH_2), 136.1 (CH=CH_2).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}^+$ 285.16725, gefunden 285.16741.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} -2.5$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

(4*R*,5*R*)-5-Allyl-4-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-on (268a)

Unter Argon wird (3*R*,4*R*)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-2,2-dimethylhept-6-en-1,4-diol (**267a**) (45 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) vorgelegt und in 0.86 mL CH₂Cl₂ (abs) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und (Diacetoxyiodo)benzol (166 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äquiv.) sowie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (11 mg, 0.07 mmol, 0.4 Äquiv.) zugegeben. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach 24 h Reaktionszeit werden 2 mL einer Na₂S₂O₃-Lösung (10%) zugegeben und die entstehenden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird anschließend drei Mal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wenig ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und anschließendem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 2:1 & CH₂Cl₂/CH₃OH 100:0.2). Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl (20 mg, 45%) erhalten.



Chemical Formula: C₁₃H₂₂O₅
Molecular Weight: 258,31400

R_f (SiO₂) 0.24 CH/EtOAc 2:1; 0.62 CH/EtOAc 1:2.

IR 2977, 2935, 2880, 2826, 1770, 1644, 1470, 1392, 1368, 1340, 1295, 1240, 1201, 1179, 1111, 1095, 1020, 1003, 920, 848, 752, 623.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.26 & 1.28 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 2.45 (dddt, *J* = 14.6, 6.8, 4.9, 1.4 Hz, 1H, OCHCHH), 2.61 (dddt, *J* = 14.6, 8.8, 6.8, 1.4 Hz, 1H, OCHCHH), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.53-3.58 (OCH₂CH₂O), 3.99 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OCHC(CH₃)₂), 4.56 (ddd, *J* = 8.8, 4.9, 4.1 Hz, 1H, COOCH), 4.75 (*J*_{A2} = 7.4 Hz, 2H, OCH₂O), 5.14 (ddt, *J* = 10.3, 1.8, 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.19 (ddt, *J* = 17.0, 1.8, 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.89 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.8 Hz, 1H, CH=CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 19.0 & 23.5 (C(CH₃)₂), 33.8 (OCHCH₂), 45.3 (C(CH₃)₂), 59.2 (OCH₃), 68.3 (OCH₂CH₂O), 71.8 (OCH₂CH₂O), 80.1 (COOCH), 83.0 (OCHC(CH₃)₂), 96.6 (OCH₂O), 118.1 (CH=CH₂), 133.6 (CH=CH₂), 180.3 (COO).

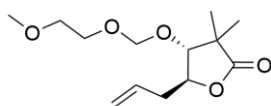
NOESY-DIFF 3.99 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OCHC(CH₃)₂) → 1.26 & 1.28, 4.56, 4.75;
4.56 (ddd, *J* = 8.8, 4.9, 4.1 Hz, 1H, COOCH) → 2.45 & 2.61, 3.99, 5.89.

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₂O₅Na⁺ 281.13594, gefunden 281.13656.

[α]_D²³ +59.2 (*c* = 0.8, CHCl₃).

(4R,5S)-5-Allyl-4-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3H)-on (268b)

Unter Argon wird (3R,4S)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-2,2-dimethylhept-6-en-1,4-diol (**267b**) (43 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äquiv.) vorgelegt und mit 0.82 mL CH₂Cl₂ (abs.) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und (Diacetoxiodo)benzol (166 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äquiv.) sowie 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (11 mg, 0.07 mmol, 0.4 Äquiv.) zugegeben. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach 24 h Reaktionszeit werden 2 mL einer Na₂S₂O₃-Lösung (10%) zugegeben und die entstehenden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird anschließend drei Mal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wenig ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und anschließendem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 3:1). Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl (23 mg, 54%) erhalten.



Chemical Formula: C₁₃H₂₂O₅
Molecular Weight: 258,31400

R_f (SiO₂) 0.37 CH/EtOAc 2:1; 0.28 CH/EtOAc 3:1.

IR 2975, 2934, 2886, 2820, 1776, 1644, 1465, 1392, 1366, 1331, 1274, 1242, 1214, 1179, 1117, 1097, 1043, 982, 924, 849, 752, 625.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.20 & 1.31 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 2.43 (dddt, J = 14.9, 7.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H, OCHCHH), 2.67 (dddt, J = 14.9, 6.9, 4.4, 1.2 Hz, 1H, OCHCHH), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.55-3.60 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.72-3.77 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H, OCHC(CH₃)₂), 4.24 (ddd, J = 7.7, 7.4, 4.4 Hz, 1H, COOCH), 4.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H, OCHHO), 4.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H, OCHHO), 5.18 (ddt, J = 10.2, 1.6, 1.2 Hz, 1H, CH=CHH), 5.20 (überlappt ddt, J = 17.2, 1.6, 1.2 Hz, 1H, CH=CHH), 5.85 (1H, ddt, J = 17.2, 10.2, 6.9 Hz, CH=CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 19.1 & 23.7 (C(CH₃)₂), 36.9 (OCHCH₂), 43.5 (C(CH₃)₂), 59.2 (OCH₃), 67.9 (OCH₂CH₂O), 71.7 (OCH₂CH₂O), 79.9 (COOCH), 85.1 (OCHC(CH₃)₂), 96.3 (OCH₂O), 119.0 (CH=CH₂), 132.5 (CH=CH₂), 179.7 (COO).

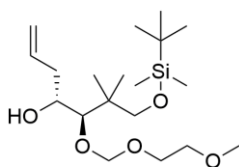
NOESY-DIFF 3.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H, OCHC(CH₃)₂) → 1.20 & 1.31, 4.77 & 4.79; 4.24 (ddd, J = 7.7, 7.4, 4.4 Hz, 1H, COOCH) → 2.43 & 2.67, 5.85.

HRMS (ESI) m/z [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₂O₅Na⁺ 281.13594, gefunden 281.13700.

[α]_D²³ -59.3 (c = 1.9, CHCl₃).

(4*R*,5*R*)-7-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-ol (269)

Eine Lösung aus (3*R*,4*R*)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-2,2-dimethylhept-6-en-1,4-diol (**267a**) (78 mg, 0.297 mmol, 1.00 Äquiv.) in 2.5 mL CH₂Cl₂ (abs) wird auf 0 °C gekühlt und Imidazol (40 mg, 0.595 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie *Tert*-butyldimethylsilylchlorid (47 mg, 0.312, 1.05 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur gebracht und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt (CH/EtOAc 1:2). Nach 2 h wird die Reaktion abgebrochen durch Zugabe von H₂O und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird drei Mal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt wurden, wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/EtOAc 6:1). Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten (90 mg, 80%).



Chemical Formula: C₁₉H₄₀O₅Si
Molecular Weight: 376.60900

R_f (SiO₂) 0.82 CH/EtOAc 1:2; 0.44 CH/EtOAc 4:1.

IR 3484, 2955, 2929, 2888, 2858, 1641, 1472, 1390, 1361, 1251, 1201, 1159, 1084, 1023, 938, 915, 835, 815, 774, 668, 634, 580.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (überlappt s, 12H, SiC(CH₃)₃ & C(CH₃)(CH₃)), 0.92 (s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 3.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OH), 3.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, HOCHCHO), 3.36 (überlappt d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHHOSi), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHHOSi), 3.55-3.60 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.70-3.88 (ovl m, 3H, OCH₂CH₂O & HOCH), 4.84 (*J*_{A2} = 7 Hz, 2H, OCH₂O), 5.05-5.16 (m, 2H, CH=CH₂), 5.77-5.92 (m, 1H, CH=CH₂).

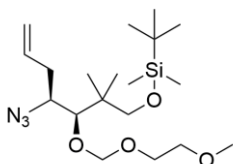
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) -5.41 & -5.37 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 22.2 & 22.8 (C(CH₃)₂), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 40.3 (C(CH₃)₂), 40.9 (HOCHCH₂), 59.2 (OCH₃), 68.2 (OCH₂CH₂O), 69.0 (HOCH), 69.2 (CH₂OSi), 71.9 (OCH₂CH₂O), 84.9 (HOCHCHO), 98.7 (OCH₂O), 117.2 (CH=CH₂), 135.8 (CH=CH₂).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₄₀O₅SiNa⁺ 399.25372, gefunden 399.25222.

[α]_D²³ -14.3 (*c* = 1.5, CHCl₃).

(R)-8-((S)-1-Azidobut-3-en-1-yl)-9,9,12,12,13,13-hexamethyl-2,5,7,11-tetraoxa-12-silatetradecan (270)

(4R,5R)-7-((Tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-ol (**269**) (444 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äquiv.), wird unter Argon vorgelegt und in 5.9 mL THF (abs) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt, PPh₃ (0.93 g, 3.54 mmol, 3.0 Äquiv.) DEAD (0.55 mL, 3.54 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben und 5 Minuten lang gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit DPPA (0.76 mL, 3.54 mmol, 3.0 Äquiv.) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Eine Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (DC, CH/EtOAc 4:1) zeigte einen unvollständigen Reaktionsfortschritt und weitere 1.5 Äquivalente der Reagenzien PPh₃ (0.46 g), DEAD (0.28 mL) und DPPA (0.38 mL) wurden zugegeben und weitere 24 Stunden gerührt. Nun werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 97:3). Es wird ein farbloses Öl erhalten (271 mg, 57%).



Chemical Formula: C₁₉H₃₉N₃O₄Si
Molecular Weight: 401.62

R_f (SiO₂) 0.55 CH/EtOAc 4:1.

IR 2955, 2930, 2886, 2859, 2104, 1643, 1472, 1392, 1362, 1252, 1202, 1179, 1158, 1093, 1032, 938, 917, 837, 816, 776, 671.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 & 0.94 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 2.24-2.54 (m, 2H, NHCHCH₂), 3.29 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CHHOSi), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (d, *J* = 9.9 Hz, CHHOSi), 3.58 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.64-3.68 (überlappt m, 1H, N₃CHCHO), 3.66-3.72 (überlappt m, 1H, N₃CH), 3.72-3.84 (überlappt m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCHHO), 4.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCHHO), 5.13 (dq, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.18 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH=CHH), 5.89 (ddtd, *J* = 17.1, 10.0, 7.0, 0.8 Hz, 1H, CH=CH₂).

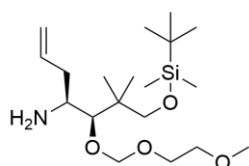
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) -5.4 & -5.3 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 21.5 & 21.8 (C(CH₃)₂), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 35.5 (N₃CHCH₂), 40.3 (C(CH₃)₂), 59.2 (OCH₃), 63.9 (N₃CH), 68.2 (OCH₂CH₂O), 70.1 (CH₂OSi), 72.0 (OCH₂CH₂O), 84.2 (N₃CHCHO), 97.9 (OCH₂O), 117.6 (CH=CH₂), 135.5 (CH=CH₂).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₉N₃O₄SiNa⁺ 424.26020, gefunden 424.25989.

[α]_D²⁰ -1.49 (*c* = 1.0, CHCl₃).

(4*S*,5*R*)-7-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-amin (271)

(*R*)-8-((*S*)-1-Azidobut-3-en-1-yl)-9,9,12,12,13,13-hexamethyl-2,5,7,11-tetraoxa-12-silatetradecan (**270**) (55 mg, 137 μ mol, 1.0 Äquiv.) wird in 1.0 mL THF gelöst und anschließend Triphenylphosphan (54 mg, 205 μ mol, 1.5 Äquiv.) sowie 0.1 mL H₂O zugegeben. Der Ansatz rührt bei Raumtemperatur für zwei Tage und der Reaktionsfortschritt wird per Dünnschichtchromatographie kontrolliert (CH/EtOAc 4:1). Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 \rightarrow CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 + 0.1%NEt₃). Das gewünschte Amin wird als farbloses Öl (45 mg, 87%) erhalten.



Chemical Formula: C₁₉H₄₁NO₄Si
Molecular Weight: 375,63

R_f (SiO₂) 0.03 CH/EtOAc 4:1, 0.37 CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1.

IR 3386, 2953, 2928, 2894, 2880, 2855, 1642, 1606, 1522, 1472, 1389, 1362, 1252, 1200, 1159, 1096, 1035, 937, 919, 838, 815, 776, 668, 575.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89 (überlappt s, 12H, SiC(CH₃)₃ & C(CH₃)(CH₃)), 0.96 (s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 2.14 (ddd, *J* = 14.5, 9.8, 8.3 Hz, 1H, H₂NCHCHH), 2.56 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H, H₂NCHCHH), 3.24 (überlappt, br, d, *J* = 9.8 Hz, 2H, H₂NCH & CHHOSi), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CHHOSi), 3.52-3.66 (überlappt m, 3H, OCH₂CHHO), 3.66 (s, 1H, H₂NCHCHO), 3.88-3.94 (m, 1H, OCH₂CHHO), 4.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCHHO), 4.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCHHO), 5.14 (überlappt, d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH=CHH), 5.15 (überlappt d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH=CHH), 5.92 (dddd, *J* = 16.5, 10.6, 8.3, 5.8 Hz, 1H, CH=CH₂).

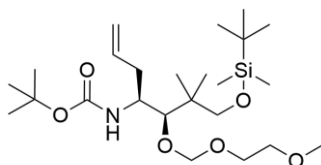
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) -5.38 & -5.32 (Si(CH₃)₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 21.1 & 22.3 (C(CH₃)₂), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 36.8 (H₂NCHCH₂), 40.5 (C(CH₃)₂), 51.7 (H₂NCH), 59.2 (OCH₃), 67.8 (OCH₂CH₂O), 69.6 (CH₂OSi), 71.7 (OCH₂CH₂O), 88.8 (H₂NCHCHO), 98.4 (OCH₂O), 118.2 (CH=CH₂), 135.9 (CH=CH₂).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₄₂O₄NSi⁺ 376.28776, gefunden 376.28646.

[α]_D²⁰ -23.0 (*c* = 0.9, CHCl₃).

Tert-butyl ((4S,5R)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-yl)carbamate (272)

(4S,5R)-7-((Tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-amin (**271**) (33 mg, 88 μ mol, 1.0 Äquiv.) wird in 0.87 mL CH₃OH und 87 μ L Triethylamin (10% NEt₃ in CH₃OH) gelöst. Anschließend wird Boc₂O (38 mg, 176 μ mol, 2.0 Äquiv.) bei Raumtemperatur zugegeben. Der Ansatz rührt für 24 h und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (CH/EtOAc 20:1). Das Boc-geschützte Produkt wird als farbloses Öl erhalten (27 mg, 65%).



Chemical Formula: C₂₄H₄₉NO₆Si
Molecular Weight: 475,74

R_f (SiO₂) 0.15 CH/EtOAc 20:1.

IR 3352, 2957, 2930, 2888, 2858, 1709, 1642, 1522, 1472, 1390, 1364, 1249, 1174, 1098, 1040, 911, 848, 836, 814, 775, 668, 620, 567.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.02 & 0.03 (je s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.85 (s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.98 (s, 3H, C(CH₃)(CH₃)), 1.43 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 2.18 (ddd, *J* = 14.6, 10.5, 7.2 Hz, 1H, NHCHCHH), 2.38 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H, NHCHCHH), 3.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHHOSi), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHHOSi), 3.50 (br s, 1H, NHCHCHO), 3.55-3.65 (überlappt m, 3H, OCHHCH₂O), 3.87 (dd, *J* = 10.5, 9.8 Hz, 1H, NHCH), 3.92-4.00 (m, 1H, OCHHCH₂O), 4.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCHHO), 4.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCHHO), 4.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH=CHH), 5.03 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH=CHH), 5.85 (ddt, *J* = 16.9, 9.9, 7.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.03 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) —5.37 & —5.39 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 20.4 (C(CH₃)(CH₃)), 22.6 (C(CH₃)(CH₃)), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 28.7 (COOC(CH₃)₃), 36.4 (NHCHCH₂), 40.2 (C(CH₃)(CH₃)), 50.7 (NHCH), 59.2 (OCH₃), 67.7 (OCH₂CH₂O), 69.8 (CH₂OSi), 71.9 (OCH₂CH₂O), 78.4 (COOC(CH₃)₃), 89.5 (NHCHCHO), 98.3 (OCH₂O), 116.1 (CH=CH₂), 136.5 (CH=CH₂), 157.0* (COO).

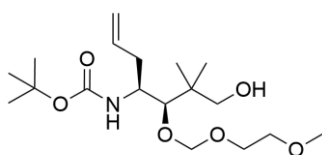
HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₄₉NO₆SiNa⁺ 498.32214, gefunden 498.32184.

[α]_D²³ —49.1 (*c* = 1.5, CHCl₃).

* über 2D-NMR bestimmt.

Tert-butyl ((4S,5R)-7-hydroxy-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-yl)carbamate (273)

Zu einer Lösung aus Verbindung **272** (43 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äquiv.) in 1 mL THF (abs) wird TBAF (1M in THF, 0.14 mL, 0.14 mmol, 1.5 Äquiv.) gegeben. Die gelbe Lösung rührt für 20 h. Eine Reaktionskontrolle (DC, CH/EtOAc 4:1) zeigt, dass das Edukt abreagiert ist. Ein Reaktionsabbruch erfolgt durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie aufgereinigt (CH/EtOAc 7:3). Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten (28 mg, 86%).



Chemical Formula: C₁₈H₃₅NO₆
Molecular Weight: 361,48

R_f (SiO₂) 0.3 CH/EtOAc 7:3.

IR 3450, 3339, 2973, 2931, 2880, 2823, 1708, 1681, 1641, 1530, 1473, 1457, 1437, 1391, 1366, 1308, 1282, 1252, 1171, 1134, 1104, 1040, 913, 850, 802, 758, 636, 575.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.85 & 0.98 (je s, 3H, C(CH₃)₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.19 (ddd, *J* = 15.5, 10.5, 7.5 Hz, 1H, NHCHCHH), 2.35 (dd, *J* = 15.5, 6.1 Hz, 1H, NHCHCHH), 3.34 (dd, *J* = 11.7, 8.4 Hz, 1H, CHHOH), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 1H, NHCHCHO), 3.54-3.63 (überlappt m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.66 (überlappt dd, *J* = 11.7, 8.4 Hz, 1H, CHHOH), 3.81 (dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz, 1H, NHCH), 3.91-3.98 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCHHO), 4.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCHHO), 5.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH=CHH), 5.07 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH=CHH), 5.82 (dddd, *J* = 17.4, 10.1, 7.5, 6.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 20.2 & 23.0 (C(CH₃)₂), 28.6 (C(CH₃)₃), 34.8 (NHCHCH₂), 40.6 (C(CH₃)₂), 50.9 (NHCH), 59.0 (OCH₃), 67.7 (OCH₂CH₂O), 70.8 (CH₂OH), 72.1 (OCH₂CH₂O), 79.4 (C(CH₃)₃), 90.3 (NHCHCHO), 98.1 (OCH₂O), 116.4 (CH=CH₂), 136.2 (CH=CH₂), 157.3 (COO).

HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₅O₆NNa⁺ 384.23566, gefunden 384.23495.

[α]_D²⁷ -101.3 (*c* = 1.0, CHCl₃).

Literaturverzeichnis

- [1] B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1981.
- [2] R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. med. chem.* **2008**, 16, 4203.
- [3] M. Zaghouni, B. Nay, *Nat. prod. rep.* **2016**, 33, 540.
- [4] F. Hemmerling, F. Hahn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1512.
- [5] a) C. Gui, Q. Li, X. Mo, X. Qin, J. Ma, J. Ju, *Org. Lett.* **2015**, 17, 628; b) K. M. Fisch, *RSC Adv.* **2013**, 3, 18228.
- [6] Y.-C. Jeong, M. Anwar, Z. Bikadi, E. Hazai, M. G. Moloney, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1008.
- [7] X. Mo, Q. Li, J. Ju, *RSC Adv.* **2014**, 4, 50566.
- [8] a) L. A. Shaala, D. T.A. Youssef, K. L. McPhail, M. Elbandy, *Phytochem. Lett.* **2013**, 6, 183; b) T. T. Chang, S. V. More, I.-H. Lu, J.-C. Hsu, T.-J. Chen, Y. C. Jen, C.-K. Lu, W.-S. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3810.
- [9] a) Y. Masui, C. Kawabe, K. Matsumoto, K. Abe, T. Miwa, *Phytochemistry* **1986**, 25, 1470; b) P. Lorenz, J. Conrad, S. Duckstein, D. R. Kammerer, F. C. Stintzing, *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 1606-1623; c) D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11418.
- [10] J.-G. Shi, H.-Q. Wang, M. Wang, Y.-C. Yang, W.-Y. Hu, G.-X. Zhou, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 782.
- [11] S. Suntornchashwej, K. Suwanborirux, K. Koga, M. Isobe, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 114.
- [12] J. H. Cardellina, F. J. Marner, R. E. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 240.
- [13] K. E. Milligan, B. Márquez, R. T. Williamson, M. Davies-Coleman, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 965.
- [14] K. E. Milligan, B. Marquez, R. T. Williamson, M. Davies-Coleman, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1598.
- [15] N. A. Moss, T. Leão, M. R. Rankin, T. M. McCullough, P. Qu, A. Korobeynikov, J. L. Smith, L. Gerwick, W. H. Gerwick, *ACS chemical biology* **2018**, 13, 3385.
- [16] W. Jiang, W. Zhou, R. Othman, H. Uchida, R. Watanabe, T. Suzuki, B. Sakamoto, H. Nagai, *Nat. Prod. Res.* **2018**, 32, 97.
- [17] Y. Kan, B. Sakamoto, T. Fujita, H. Nagai, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1599.
- [18] G. Sodano, A. Spinella, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2505.
- [19] A. Giordano, C. Della Monica, F. Landi, A. Spinella, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3979.
- [20] J. Wang, M. R. Prinsep, D. P. Gordon, M. J. Page, B. R. Copp, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 530.
- [21] R. Teta, E. Irollo, G. Della Sala, G. Pirozzi, A. Mangoni, V. Costantino, *Mar. Drugs* **2013**, 11, 4451.

- [22] A. Caso, A. Mangoni, G. Piccialli, V. Costantino, V. Piccialli, *ACS omega* **2017**, 2, 1477.
- [23] A. Caso, I. Laurenzana, D. Lamorte, S. Trino, G. Esposito, V. Piccialli, V. Costantino, *Mar. Drugs* **2018**, 16, 206.
- [24] C. W. Via, E. Glukhov, S. Costa, P. V. Zimba, P. D. R. Moeller, W. H. Gerwick, M. J. Bertin, *Front. Chem.* **2018**, 6, 316.
- [25] J. H. Cardellina, R. E. Moore, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2007.
- [26] C. J. Simmons, F. J. Marner, J. H. Cardellina, R. E. Moore, K. Seff, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2003.
- [27] a) G. D. James, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3617; b) G. D. James, S. D. Mills, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2581.
- [28] G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, B. Kunze, F. Sasse, E. Forche, E. V. Prusov, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11362.
- [29] M. D. Sadar, D. E. Williams, N. R. Mawji, B. O. Patrick, T. Wikanta, E. Chasanah, H. E. Irianto, R. van Soest, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4947.
- [30] S. Carmeli, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2087.
- [31] S. Paik, S. Carmeli, J. Cullingham, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8116.
- [32] W. Hofheinz, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 660.
- [33] P. G. Williard, S. E. de Laszlo, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3489.
- [34] a) H. Köhler, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1783; b) E. A. Ilardi, A. Zakarian, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2260.
- [35] P. Phuwapraisirisan, S. Matsunaga, N. Fusetani, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2233.
- [36] a) W.-J. Bai, S. K. Jackson, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3862; b) H.-Q. Lan, Y.-P. Ruan, P.-Q. Huang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5319.
- [37] T. L. Simmons, K. L. McPhail, E. Ortega-Barría, S. L. Mooberry, W. H. Gerwick, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3387.
- [38] R. G. Linington, B. R. Clark, E. E. Trimble, A. Almanza, L.-D. Ureña, D. E. Kyle, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 14.
- [39] K. Taori, Y. Liu, V. J. Paul, H. Luesch, *ChemBioChem* **2009**, 10, 1634.
- [40] T. Conroy, J. T. Guo, N. H. Hunt, R. J. Payne, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5576.
- [41] M. L. Ciavatta, F. Lefranc, M. Carbone, E. Mollo, M. Gavagnin, T. Betancourt, R. Dasari, A. Kornienko, R. Kiss, *Med. Res. Rev.* **2017**, 37, 702.
- [42] T. Niedermeyer, M. Brönstrup in *Microalgal Biotechnology* (Hrsg.: C. Walter, C. Posten), DE GRUYTER, Berlin, **2012**.
- [43] A. Maderna, C. A. Leverett, *Mol. Pharmaceutics* **2015**, 12, 1798.
- [44] R. Preusentanz, O. Pando, L. Wessjohann, *Nachr. Chem.* **2010**, 58, 526.

- [45] E. Hamel, *Pharmac. Ther.* **1992**, *55*, 31.
- [46] S. P. Gunasekera, L. Imperial, C. Garst, R. Ratnayake, L. H. Dang, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1867.
- [47] S. Y. Chun, C. Johnson, J. G. Washburn, M. R. Cruz-Correa, D. T. Dang, L. H. Dang, *Mol. Cancer* **2010**, *9*, 293.
- [48] J. A. Hrabie, L. K. Keefer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1135.
- [49] a) L. Cambi, *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1936**, *69*, 2027; b) J. F. DuMond, S. B. King, *Antioxid. Redox Signal.* **2011**, *14*, 1637.
- [50] a) L. K. Keefer, D. Christodoulou, T. M. Dunams, J. A. Hrabie, C. M. Maragos, J. E. Saavedra, D. A. Wink in *ACS symposium series, Vol. 553* (Hrsg.: R. N. Loepky, C. J. Michejda), American Chemical Society, Washington, D.C., **1994**, S. 136; b) H. Liang, P. Nacharaju, A. Friedman, J. M. Friedman, *Future Sci. OA* **2015**, *1*; c) M. R. Miller, I. L. Megson, *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *151*, 305.
- [51] A. H. Lamberton, H. M. Yusuf, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 397.
- [52] G. Powis, J. S. Kovach, *Biochem. Pharmacol.* **1981**, *30*, 771.
- [53] Y. K. S. Murthy, J. E. Thiemann, C. Coronelli, P. Sensi, *Nature* **1966**, *211*, 1198.
- [54] a) G. C. Lancini, A. Diena, E. Lassari, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1769; b) C. N. Eaton, G. H. Denny, JR., M. A. Ryder, M. G. Ly, R. D. Babson, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 289.
- [55] Y. Isowa, H. Kurita, M. Ohmori, M. Sato, K. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *40*, 1847.
- [56] P. Strazzolini, M. G. Dall'Arche, M. Zossi, A. Pavslar, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 4710.
- [57] a) H. L. Kindler, H. A. Burris, A. B. Sandler, I. A. Oliff, *Invest. New Drugs* **2009**, *27*, 75; b) J. Yu, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2001**, *2*, 1623.
- [58] S. Fushimi, S. Nishikawa, N. Mito, M. Ikemoto, M. Sasaki, H. Seto, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1370.
- [59] L. A. Dolak, T. M. Castle, B. R. Hannon, A. D. Argoudelis, R. Reusser, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1425.
- [60] L. A. Dolak, T. M. Castle, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 916.
- [61] C. Jenul, S. Sieber, K. Gademann, L. Eberl, *Biospektrum* **2019**, *25*, 368.
- [62] C. A. Daepfen, *Total Syntheses of (-)-Fragin and Valdiazin, and Synthetic Studies Towards Complex Neuritogenic Terpenoids*. Dissertation, Universität Basel, **2017**.
- [63] M. Nishio, M. Hasegawa, K. Suzuki, Y. Sawada, D. J. Hook, T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 193.
- [64] a) M. Ohno, H. Iinuma, N. Yagisawa, S. Shibahara, Y. Suhara, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 147; b) H. Iinuma, T. Takeuchi, S. Kondo, M. Matsuzaki, H. Umezawa, M. Ohno, *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 497.
- [65] T. Natori, Y. Kataoka, S. Kato, Kawai, Hiroyuki, Fusetani, Nobuhiro, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8349.
- [66] S. Tamura, A. Murayama, K. Hata, *Agr. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 758.
- [67] a) A. Murayama, S. Tamura, *Agr. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 122; b) A. Murayama, S. Tamura, *Agr. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 130.

- [68] C. Jenul, S. Sieber, C. Daeppen, A. Mathew, M. Lardi, G. Pessi, D. Hoepfner, M. Neuburger, A. Linden, K. Gademann et al., *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1297.
- [69] T. Kawahara, N. Kagaya, Y. Masuda, T. Doi, M. Izumikawa, K. Ohta, A. Hirao, K. Shin-ya, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5476.
- [70] R. S. Nho, P. Hergert, *World J. Biol. Chem.* **2014**, *5*, 346.
- [71] Y. Liu, X. Ao, W. Ding, M. Ponnusamy, W. Wu, X. Hao, W. Yu, Y. Wang, P. Li, J. Wang, *Mol. Cancer* **2018**, *17*, 104.
- [72] N. Patino, E. Frérot, N. Galeotti, J. Poncet, J. Coste, M.-N. Dufour, P. Jouin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4115.
- [73] G. R. Pettit, T. J. Thornton, J. T. Mullaney, M. R. Boyd, D. L. Herald, S. B. Singh, E. J. Flahive, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12097.
- [74] J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2799.
- [75] M. Hosseini, H. Kringelum, A. Murray, J. E. Tønder, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103.
- [76] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437.
- [77] E. Frérot, J. Coste, J. Poncet, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2815.
- [78] a) P. Li in *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*, WILEY, Chichester, **1995**, S. 8119; b) P. Li, J.-C. Xu, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8119.
- [79] a) A. El-Faham, F. Albericio, *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 6; b) R. Subirós-Funosas, L. Nieto-Rodriguez, K. J. Jensen, F. Albericio, *J. Pept. Sci.* **2013**, *19*, 408.
- [80] a) R. Katakai, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2697; b) W. B. Fuller, M. P. Cohen, M. Shabankareh, R. K. Blair, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7414.
- [81] M. L. Di Gioia, A. Leggio, A. Liguori, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3892.
- [82] a) M. L. Di Gioia, A. Leggio, A. Liguori, F. Perri, C. Siciliano, M. C. Viscomi, *Amino acids* **2010**, *38*, 133; b) A. Leggio, M. L. Di Gioia, F. Perri, A. Liguori, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8164.
- [83] G. Chaume, O. Barbeau, P. Lesot, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4135.
- [84] C.-P. Xu, Z.-H. Xiao, B.-Q. Zhuo, Y.-H. Wang, P.-Q. Huang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7834.
- [85] M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, H. Alinezhad, S. Ghahari, A. Heydari, S. Khaksar, *Synthesis* **2011**, 490.
- [86] A. M. King, M. de Ryck, R. Kaminski, A. Valade, J. P. Stables, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6432.
- [87] a) I. Paterson, S. J. Fink, L. Y. W. Lee, S. J. Atkinson, S. B. Blakey, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118; b) G. Yao, Z. Pan, C. Wu, W. Wang, L. Fang, W. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13488.
- [88] A. Mitra, Seaton, Pamela, J., R. A. Assarpour, T. Williamson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15489.
- [89] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. Dufresne, R. L. Cerny, C. L. Herald, J. M. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6005.

- [90] G. R. Pettit, D. L. Herald, S. B. Singh, T. J. Thornton, J. T. Mullaney, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6693.
- [91] T. L. Suyama, W. H. Gerwick, K. L. McPhail, *Bioorg. med. chem.* **2011**, *19*, 6675.
- [92] A. Wunder, M. Rothmund, R. Schobert, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5138.
- [93] S. Tilvi, K. S. Singh, *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 898.
- [94] N. Galeotti, C. Montagne, J. Poncet, P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807.
- [95] K. Yonetani, Y. Hirotsu, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3302.
- [96] B. Wagner, D. Schumann, U. Linne, U. Koert, M. A. Marahiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10513.
- [97] R. Kondo, *Development of Catalytic Methods for the Synthesis of Oxa- and Thiazolines and Asymmetric Diels-Alder Catalysis Using Chiral Bis(oxazoline) Ligands*. Dissertation, Nagoya University, **2009**.
- [98] A. I. Meyers, D. Hoyer, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4687.
- [99] A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.
- [100] F. Yokokawa, Y. Hamada, T. Shioiri **1992**, *2*, 153.
- [101] F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8679.
- [102] a) P. Wipf, C. P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1575; b) P. Wipf, C. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975.
- [103] P. Wipf, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267.
- [104] A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971.
- [105] P. Wipf, X. Wang, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 656.
- [106] L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.
- [107] P. Lafargue, P. Guenot, J.-P. Lellouche, *Heterocycles* **1995**, *41*, 947.
- [108] H. Liu, Y. Zhang, R. Wei, G. Andolina, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13420.
- [109] a) E. Falb, A. Nudelman, A. Hassner, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2839; b) S. Futagawa, T. Inui, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308; c) L. Williams, D. B. Hauze, M. M. Joullie, *Heterocycl. Commun.* **1996**, *2*, 55.
- [110] R. E. Bowman, H. H. Stroud, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1342.
- [111] I. Paterson, S. J. Fink, L. Y. W. Lee, S. J. Atkinson, S. B. Blakey, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118.
- [112] a) A. Srinivasan, R. W. Stephenson, R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2256; b) A. Srinivasan, K. D. Richards, R. K. Olsen, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 891.
- [113] H. Suga, K. Ikai, T. Ibata, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7040.
- [114] M. Gordon, J. G. Miller, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1946.

- [115] A. M. Webster, C. R. Coxon, A. M. Kenwright, G. Sandford, S. L. Cobb, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4661.
- [116] M. R. Paleo, M. I. Calaza, P. Graña, F. J. Sardina, *Organic letters* **2004**, *6*, 1061.
- [117] L. Aurelio, J. S. Box, R. T. C. Brownlee, A. B. Hughes, M. M. Sleebs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2652.
- [118] W. R. Li, W. R. Ewing, B. D. Harris, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7659.
- [119] M. L. Shrestha, W. Qi, M. C. McIntosh, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8359.
- [120] Y. Matsumura, T. Suzuki, A. Sakakura, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6131.
- [121] J. J. Mills, K. R. Robinson, T. E. Zehnder, J. G. Pierce, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8682.
- [122] a) C. S. Pak, H. C. Yang, E. B. Choi, *Synthesis* **1992**, 1213; b) A. Ammendola, K. Aulner-Fuchs, A. Gotschlich, B. Kramer, M. Lang, W. Saeb, U. Sinks, A. Wuzik, US20040235914A1, **2004**.
- [123] S. Bruckner, R. G. Haase, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5692.
- [124] J. L. Bloomer, F. E. Kappler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1976**, 1485.
- [125] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850.
- [126] a) M. Petermichl, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14743; b) P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective groups in organic synthesis*, 4. Aufl., WILEY, Hoboken, N.J., **2006**.
- [127] S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145.
- [128] A. Babu Kumar, R. Manetsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3551.
- [129] O. P. Chevallier, M. E. Migaud, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 14.
- [130] G. Gu, M. Fang, Y. Du, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2801.
- [131] T. Tuccinardi, A. Martinelli, E. Nuti, P. Carelli, F. Balzano, G. Uccello-Barretta, G. Murphy, A. Rossello, *Bioorg. med. chem.* **2006**, *14*, 4260.
- [132] a) K. Barlos, P. Mamos, D. Papaioannou, S. Patrianakou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1583; b) K. Barlos, D. Papaioannou, D. Theodoropoulos, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1324.
- [133] S. S. More, R. Vince, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4650.
- [134] F. Buckingham, A. K. Kirjavainen, S. Forsback, A. Krzyczmonik, T. Keller, I. M. Newington, M. Glaser, S. K. Luthra, O. Solin, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13366.
- [135] S. Fushiya, K. Maeda, T. Funayama, S. Nozoe, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 480.
- [136] B. E. Haug, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4783.
- [137] D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffman, J. G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2353.
- [138] S. Fenner, Z. E. Wilson, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15902.
- [139] M. T. Reetz, *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 351.
- [140] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1141.

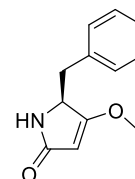
- [141] P. Fischer, M. Jarman, E. McDonald, B. Nutley, F. Raynaud, S. Wilson, P. Workman, WO 2004/016612 A2, **2004**.
- [142] J. M. Andrés, R. Pedrosa, A. Pérez, A. Pérez-Encabo, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8521.
- [143] M. Rodriguez, M. Taddei, *Synthesis* **2005**, 493.
- [144] T. K. Chakraborty, A. K. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3578.
- [145] Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1921.
- [146] M. Gaudemar, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2749.
- [147] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890.
- [148] M. S. Newman, J. [J.] Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 946.
- [149] S. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15913.
- [150] a) G. Silveira-Dorta, O. J. Donadel, V. S. Martín, J. M. Padrón, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6775; b) S. Ueda, H. Terauchi, A. Yano, M. Matsumoto, T. Kubo, Y. Kyoya, K. Suzuki, M. Ido, M. Kawasaki, *Bioorg. med. chem.* **2004**, 12, 4101.
- [151] a) S. Kim, M. S. Jacobo, C.-T. Chang, S. Bellone, W. S. Powell, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1973; b) T. Ikawa, K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6901.
- [152] a) S. Aspin, A.-S. Goutierre, P. Larini, R. Jazzar, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10808; b) L. Birkofer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 429.
- [153] S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, J. E. Thomson, J. Yin, *Org. Lett.* **2012**, 14, 218.
- [154] R. Sakai, T. Koike, M. Sasaki, K. Shimamoto, C. Oiwa, A. Yano, K. Suzuki, K. Tachibana, H. Kamiya, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1479.
- [155] G. A. Crispino, K. S. Jeong, H. C. Kolb, Z. M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3785.
- [156] B. M. Trost, H. Yang, G. D. Probst, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 48.
- [157] T. Gregson, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **2017**, 73, 3316.
- [158] J. D. White, P. R. Blakemore, C. C. Browder, J. Hong, C. M. Lincoln, P. A. Nagornyy, L. A. Robarge, D. J. Wardrop, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8593.
- [159] a) S. F. Tlais, R. J. Clark, G. B. Dudley, *Molecules* **2009**, 14, 5216; b) S. F. Tlais, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4698; c) S. F. Tlais, G. B. Dudley, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 570.
- [160] E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2549.
- [161] a) J. A. Marshall, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1457; b) J. M. Lassaletta, R. R. Schmidt, *Synlett* **1995**, 9, 925.
- [162] A. Schmitt, H.-U. Reißig, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 871.
- [163] T. R. Hoye, S. E. Erickson, S. L. Erickson-Birkedahl, C. R. H. Hale, E. C. Izgu, M. J. Mayer, P. K. Notz, M. K. Renner, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1768.
- [164] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2451.

- [165] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.
- [166] K. Matcha, A. V. R. Madduri, S. Roy, S. Ziegler, H. Waldmann, A. K. H. Hirsch, A. J. Minnaard, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 2537.
- [167] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [168] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.
- [169] E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 809.
- [170] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569.
- [171] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- [172] a) S. Aime, E. Gianolio, D. Corpillo, C. Cavallotti, G. Palmisano, M. Sisti, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 615; b) T. Yamada, P. J. Lukac, T. Yu, R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 4761.
- [173] H.-Q. Lan, J.-L. Ye, A.-E. Wang, Y.-P. Ruan, P.-Q. Huang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 958.
- [174] Z. J. Anderson, D. J. Fox, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1450.
- [175] K. J. M. Beresford, N. J. Church, D. W. Young, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2888.
- [176] K. E. Kawulka, T. Sprules, C. M. Diaper, R. M. Whittall, R. T. McKay, P. Mercier, P. Zuber, J. C. Vederas, *Biochemistry* **2004**, *43*, 3385.
- [177] H. Kogen, T. Kiho, M. Nakayama, Y. Furukawa, T. Kinoshita, M. Inukai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10214.
- [178] S. B. Cohen, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2534.
- [179] T. Suyama, S. Kanao, *Yakugaku Zasshi* **1965**, *85*, 284.
- [180] M. S. Lall, Y. K. Ramtohul, M. N. G. James, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1536.
- [181] M. W. Walter, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, C. J. Schofield, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5179.
- [182] V. B. Kurteva, C. A.M. Afonso, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 267.
- [183] D. Zhu, Y. Yang, L. Hua, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4202.
- [184] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, A. González, R. Pazos, J. M. Odriozola, P. Bañuelos, M. Tello, A. Linden, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126.
- [185] D. J. Miller, F. Yu, D. W. Knight, R. K. Allemann, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 962.
- [186] P.-Q. Huang, W. Chen, X. Zheng, Y.-P. Ruan, *Heterocycles* **2009**, *79*, 681.
- [187] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797.
- [188] M. T. Reetz, M. W. Drewes, R. Schwickardi, Y. Dong, A. Laurenzano, S. Wolff, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 110.

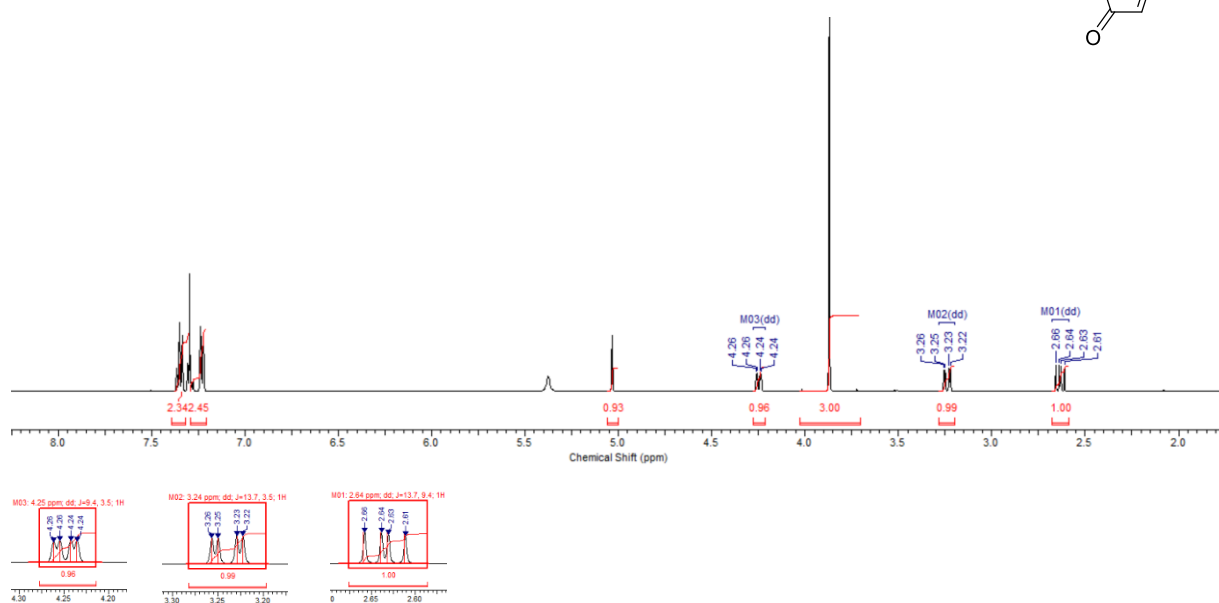
Anhang

NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

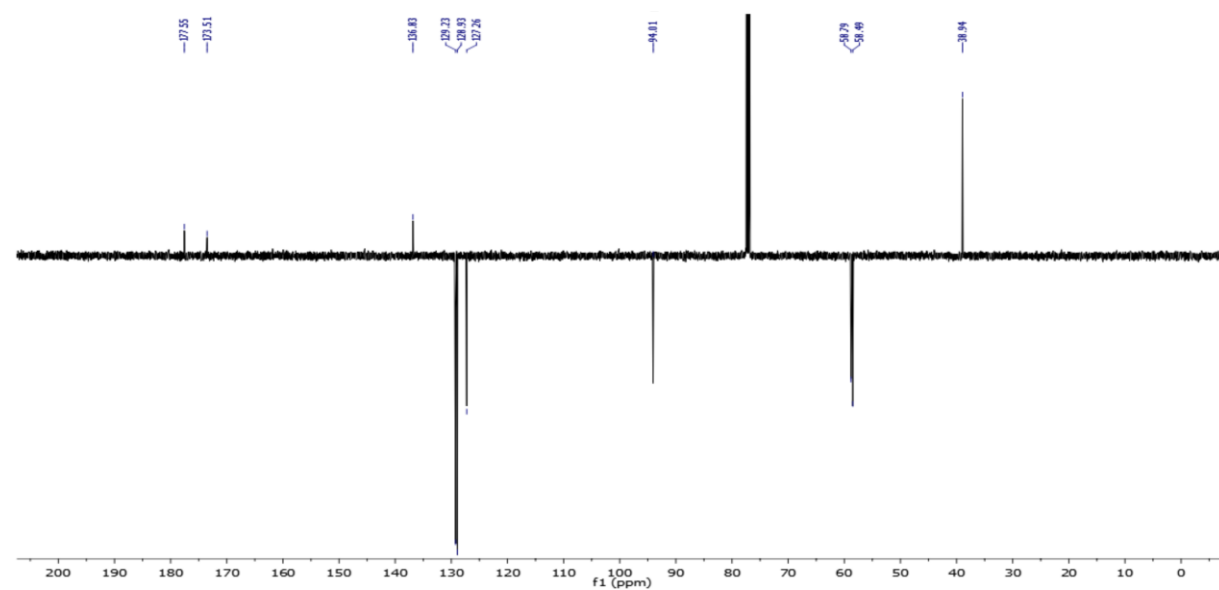
(5S)-Benzyl 4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on



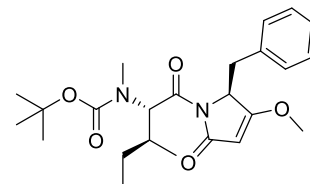
^1H -Spektrum (500 MHz, CDCl_3)



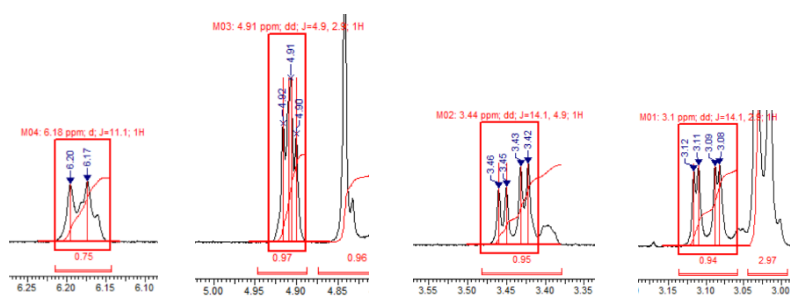
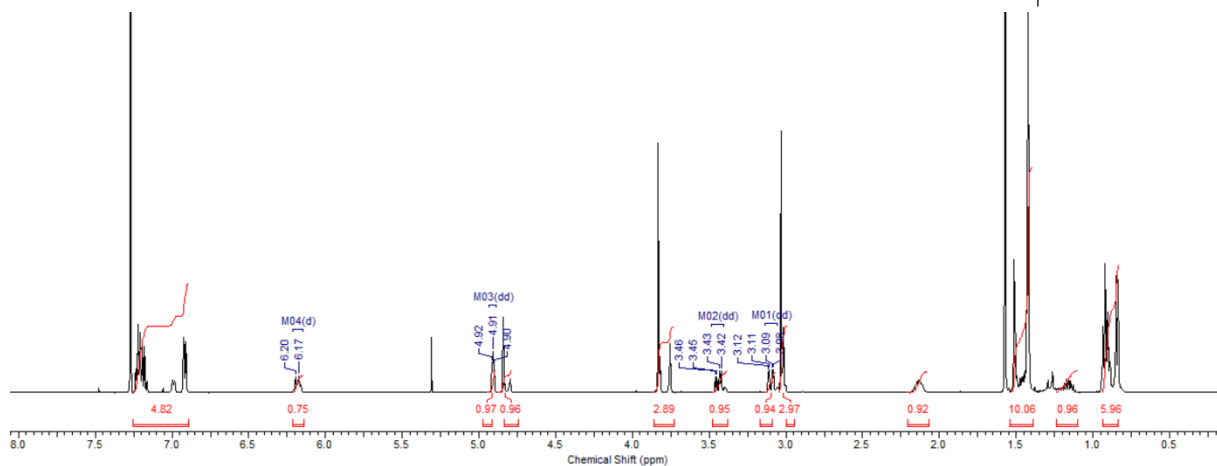
JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl_3)



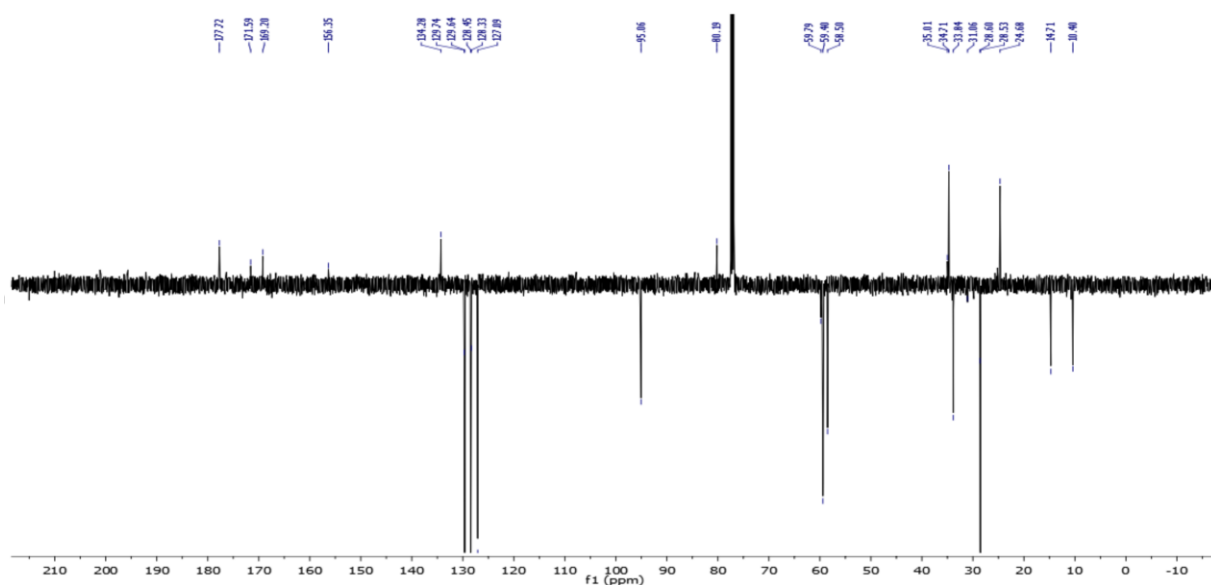
(5S)-1-[(N-Boc,N-methyl)-L-Isoleucinoyl]-5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on



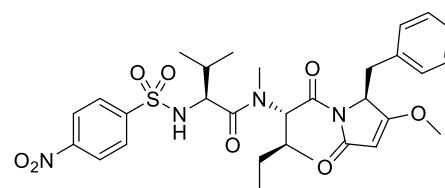
¹H-Spektrum (500 MHz, CDCl₃)



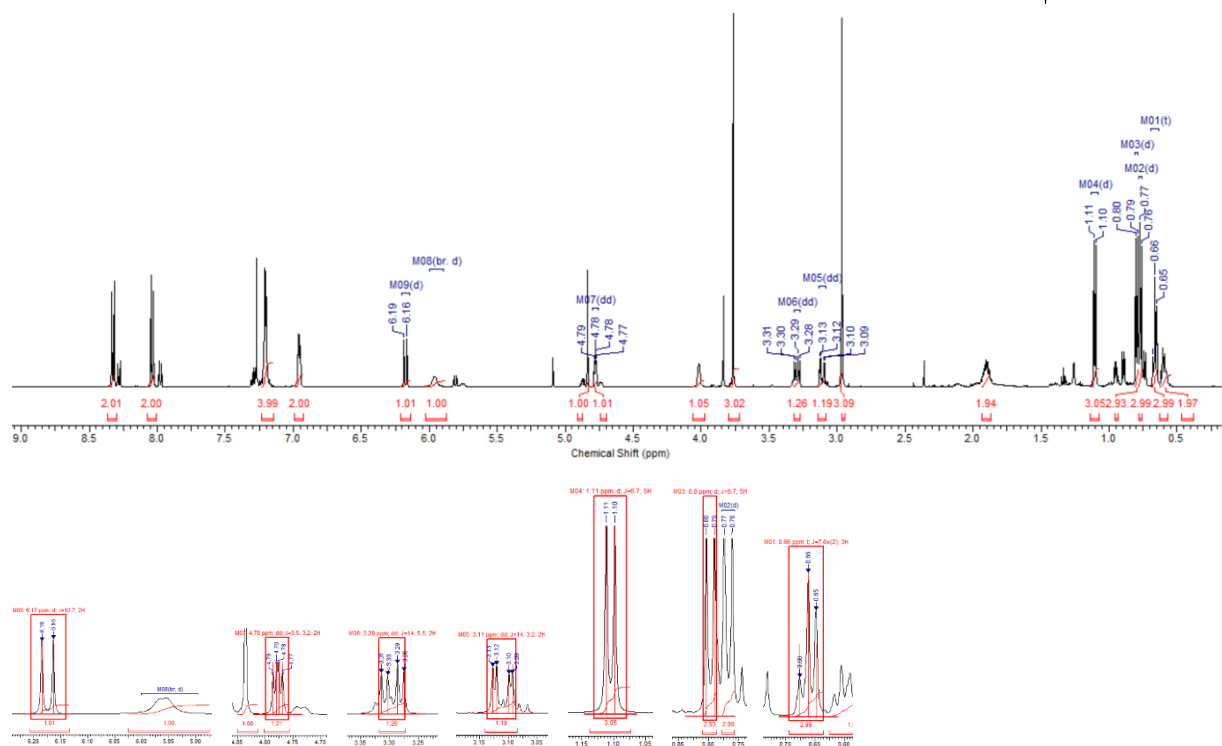
JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl₃)



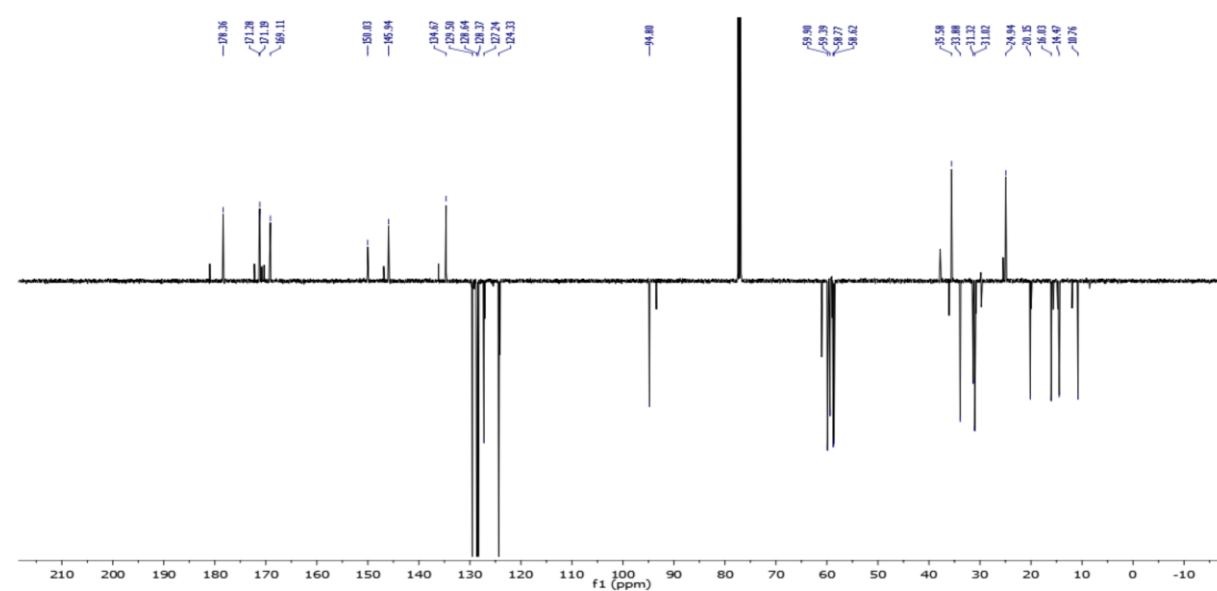
***p*Nosyl-L-Valin-(N-methyl-L-Isoleucin)-(5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on)**



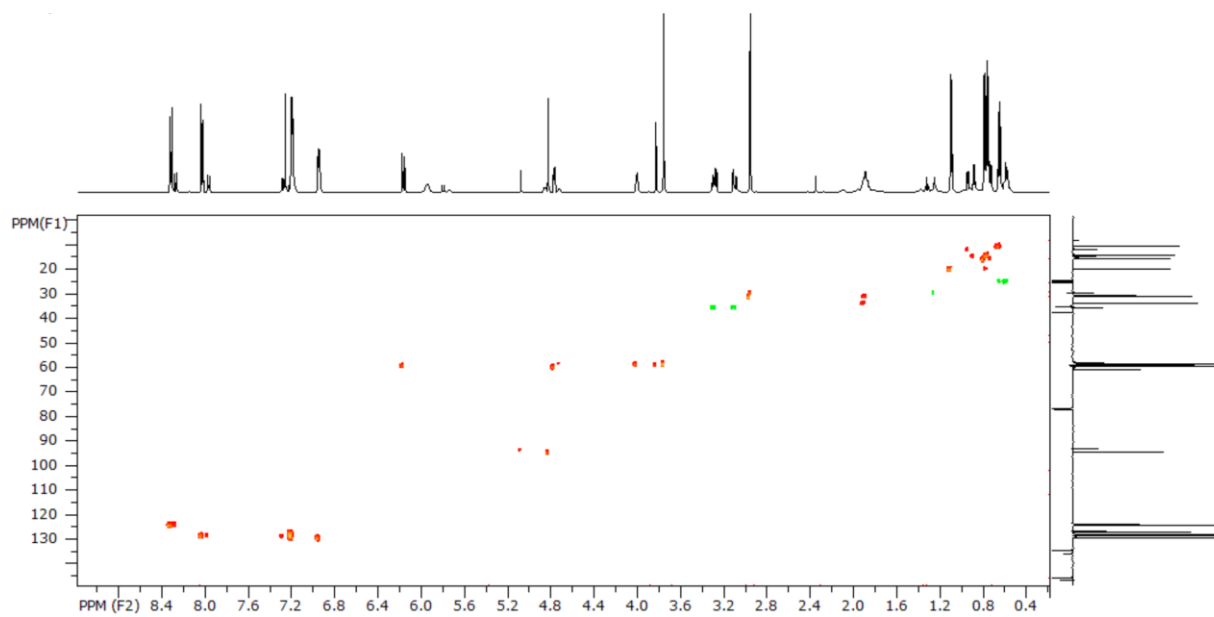
^1H -Spektrum (500 MHz, CDCl_3)



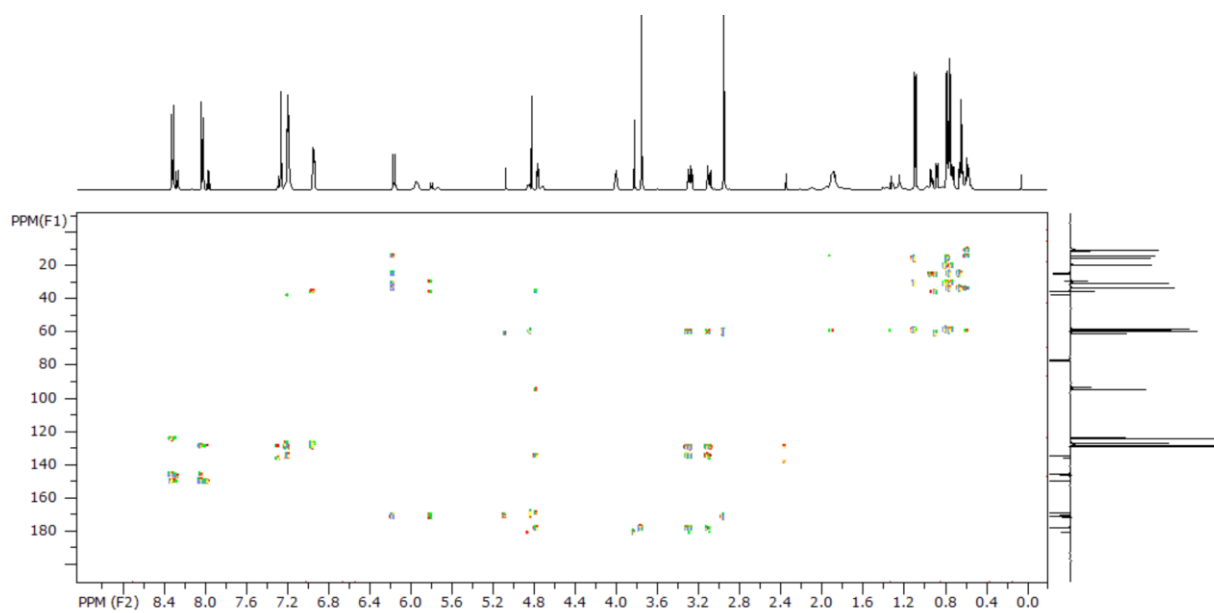
JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl_3)



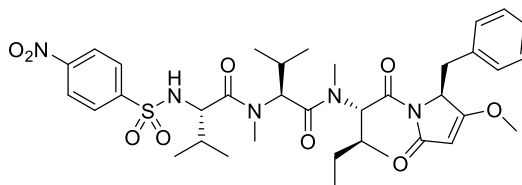
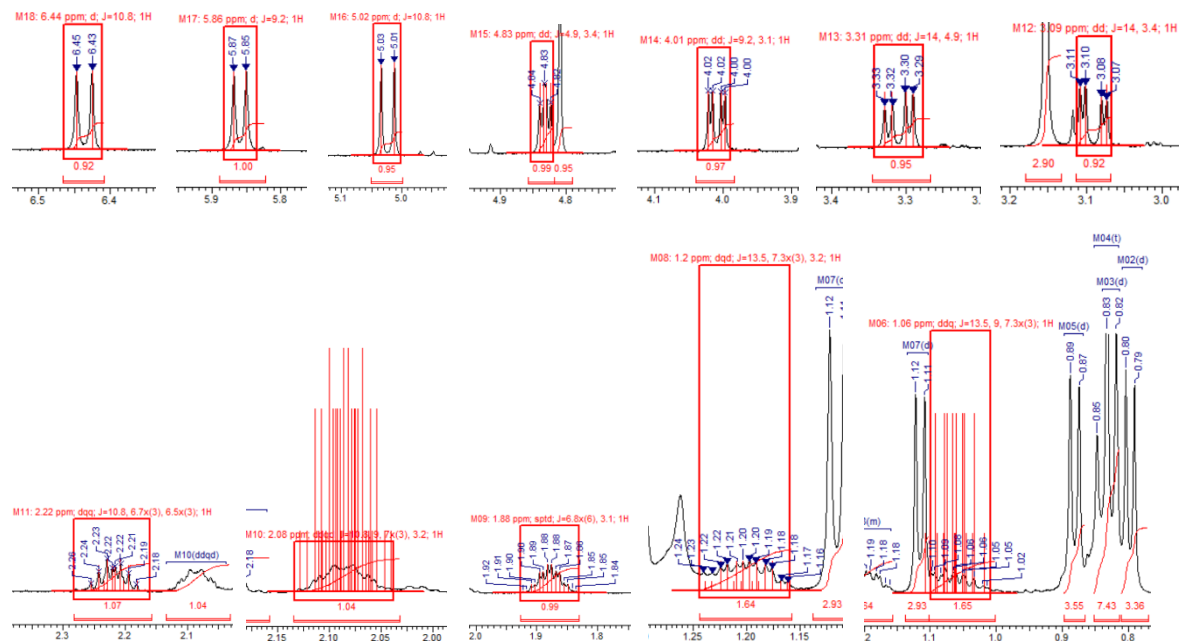
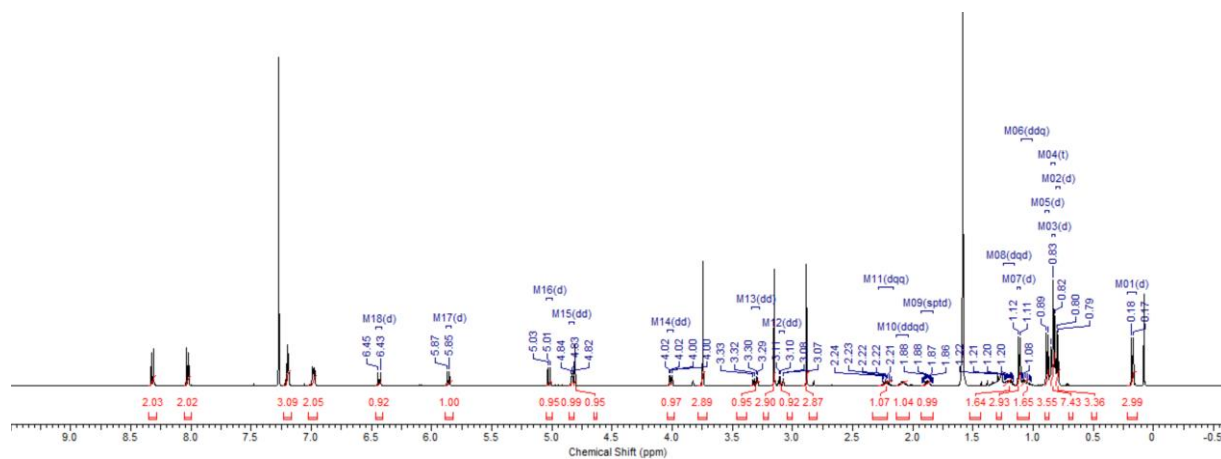
HSQC-Spektrum

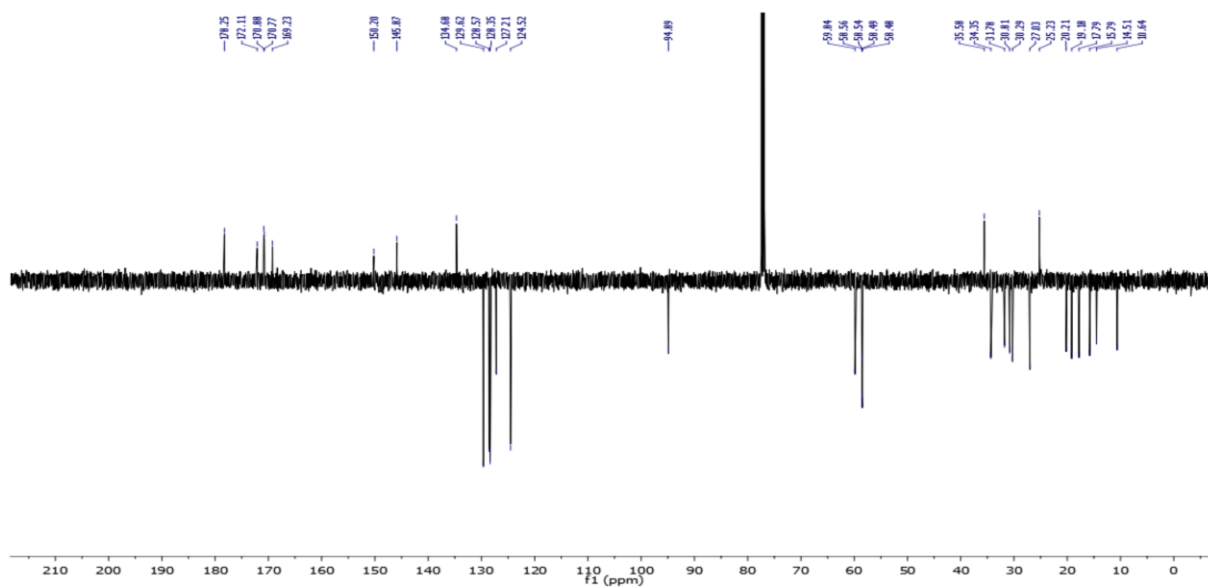


HMBC-Spektrum

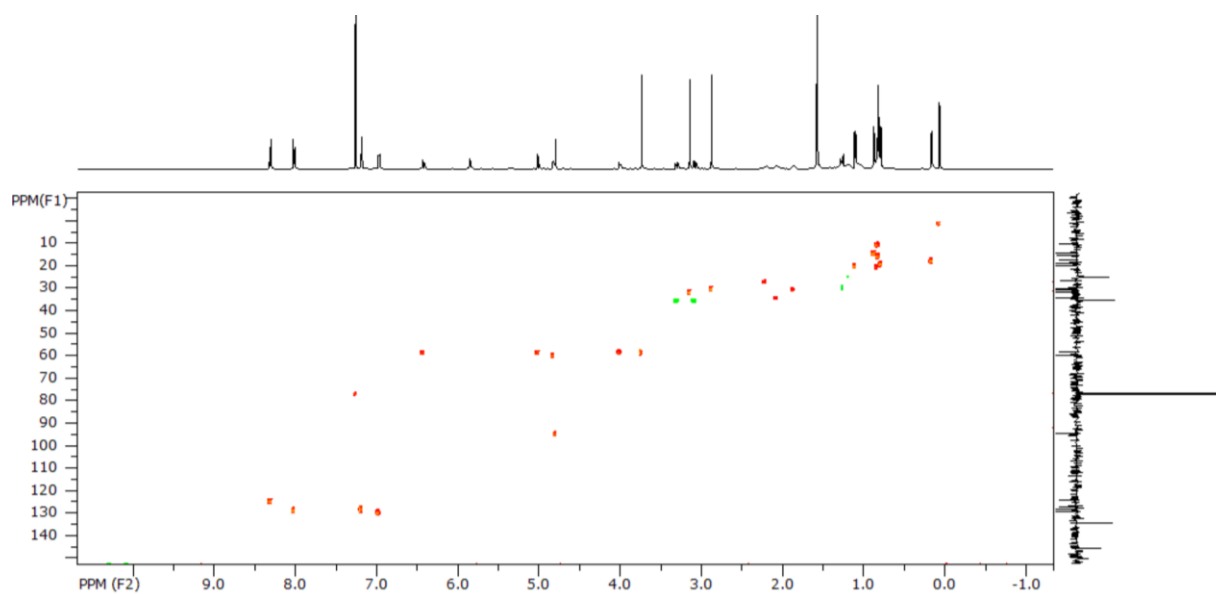


pNosyl-L-Valin-(N-methyl-L-Valin)-(N-methyl-L-Isoleucin)-(5-benzyl-4-methoxy-2,5-dihydropyrrol-2-on)

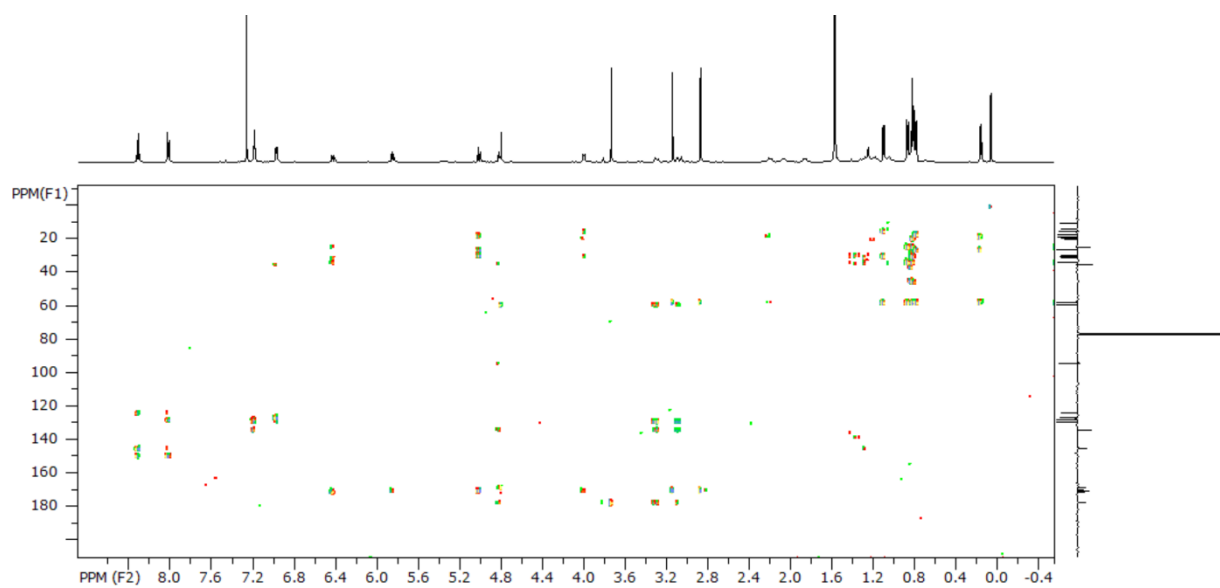
¹H-Spektrum (500 MHz, CDCl₃)

JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl_3)

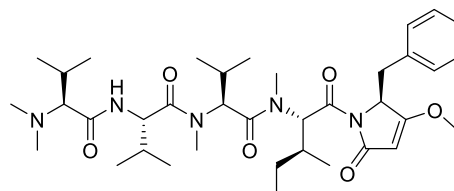
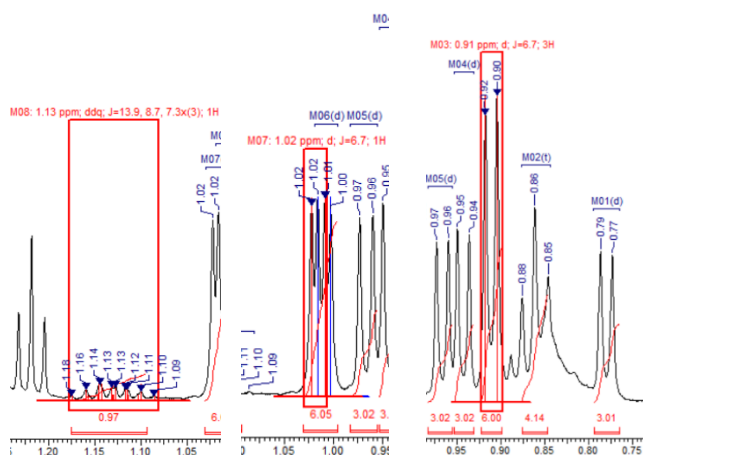
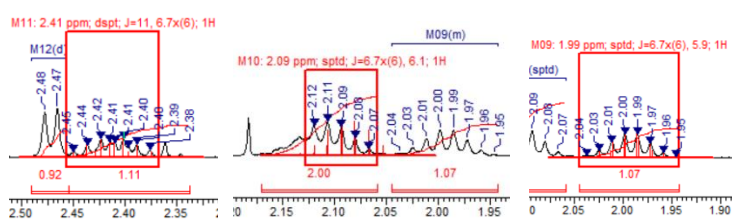
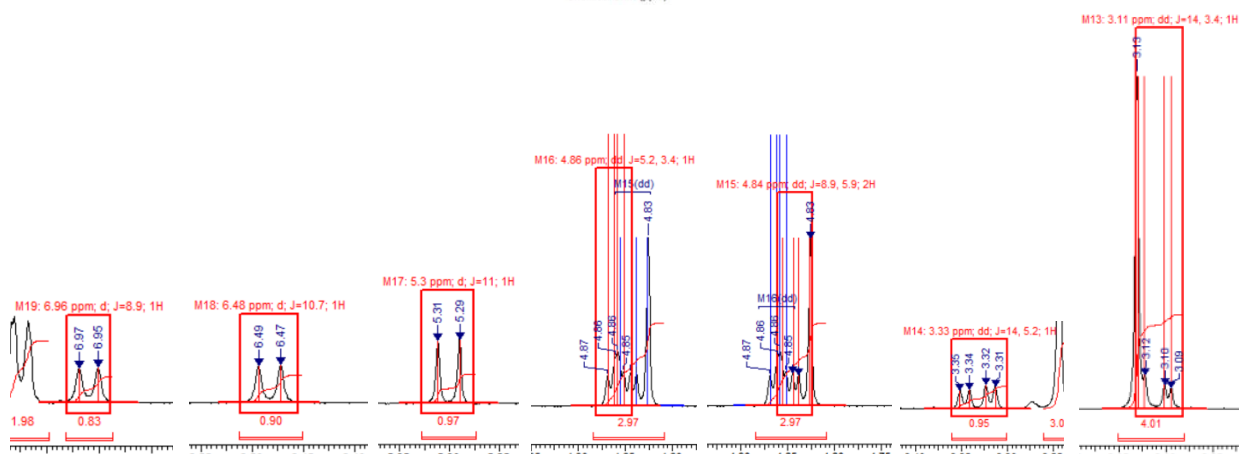
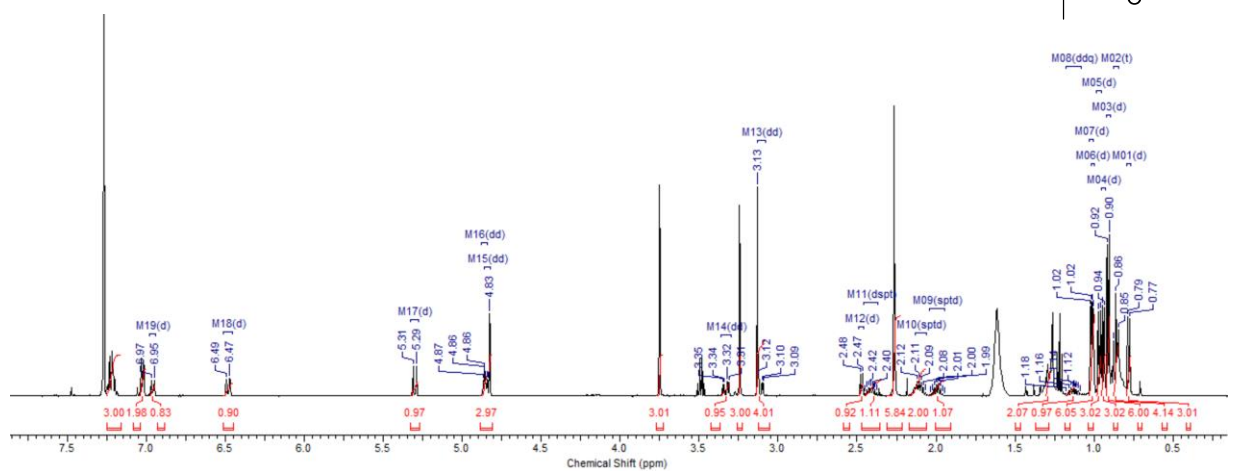
HSQC-Spektrum

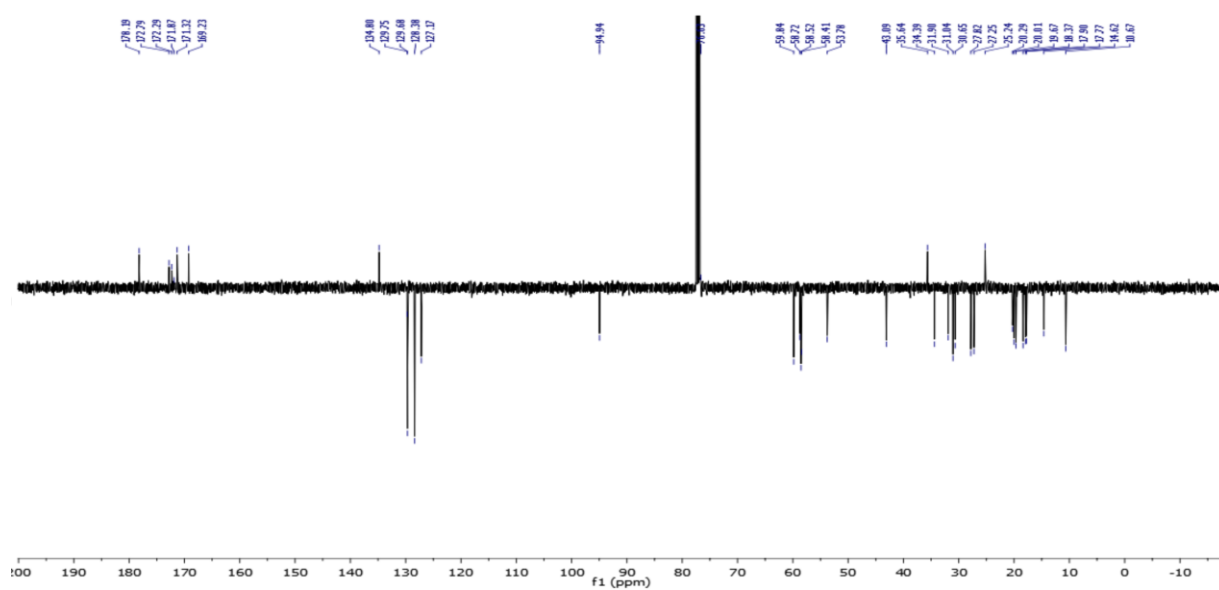


HMBC-Spektrum

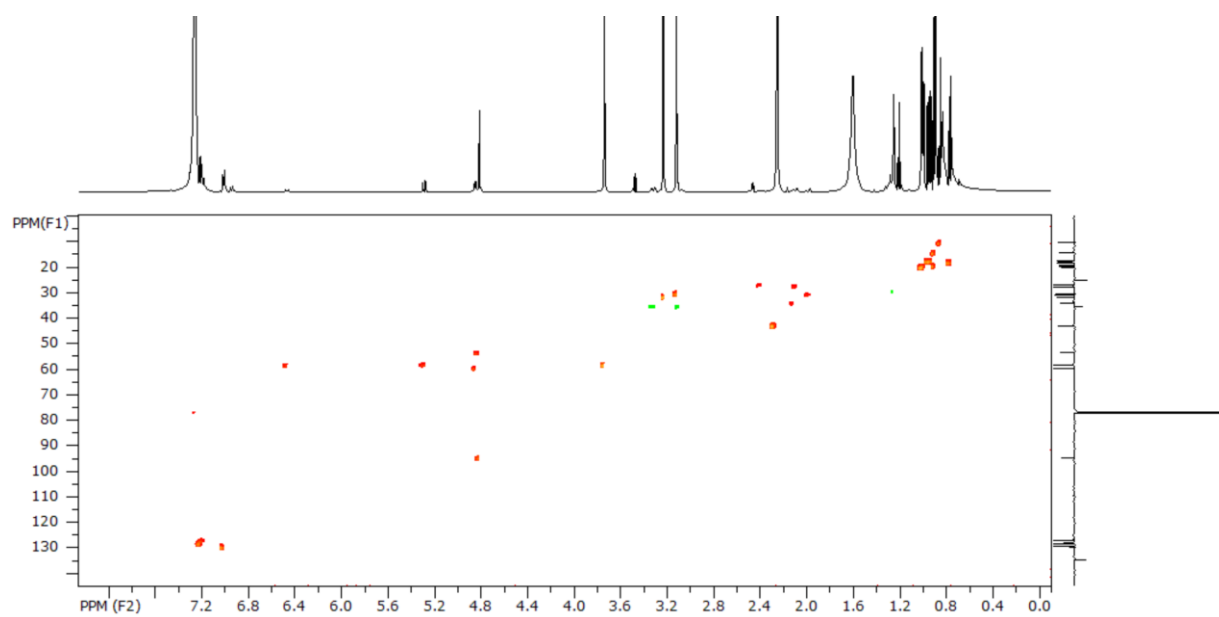


Caldoramid

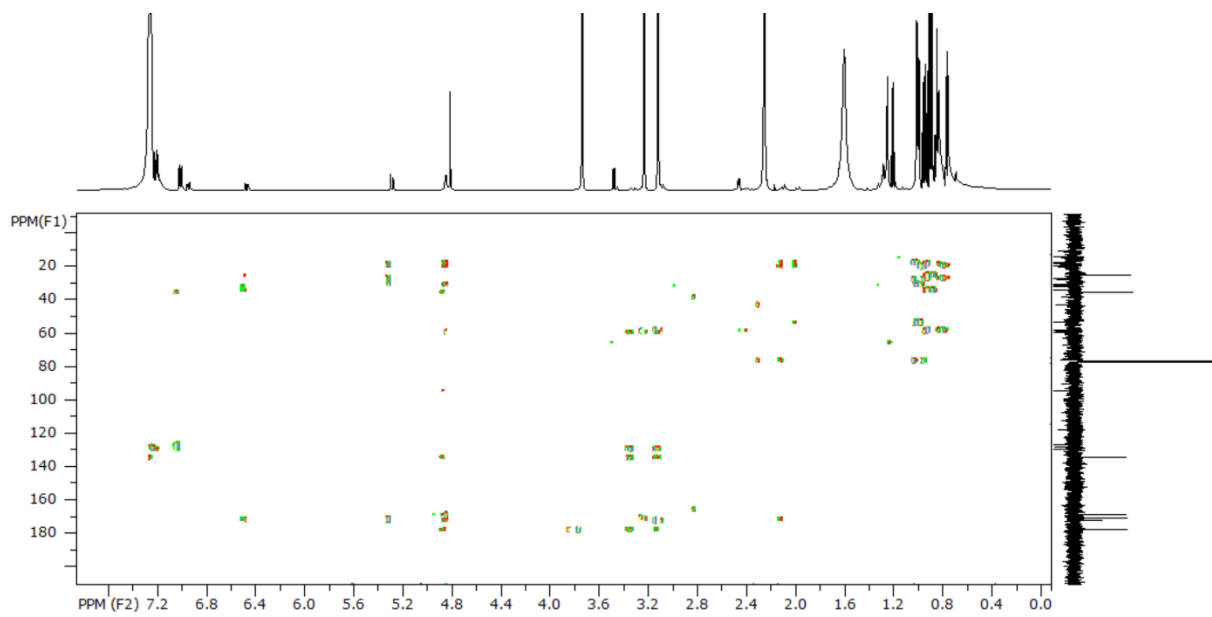
 ^1H -Spektrum (500 MHz, CDCl_3)

JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl_3)

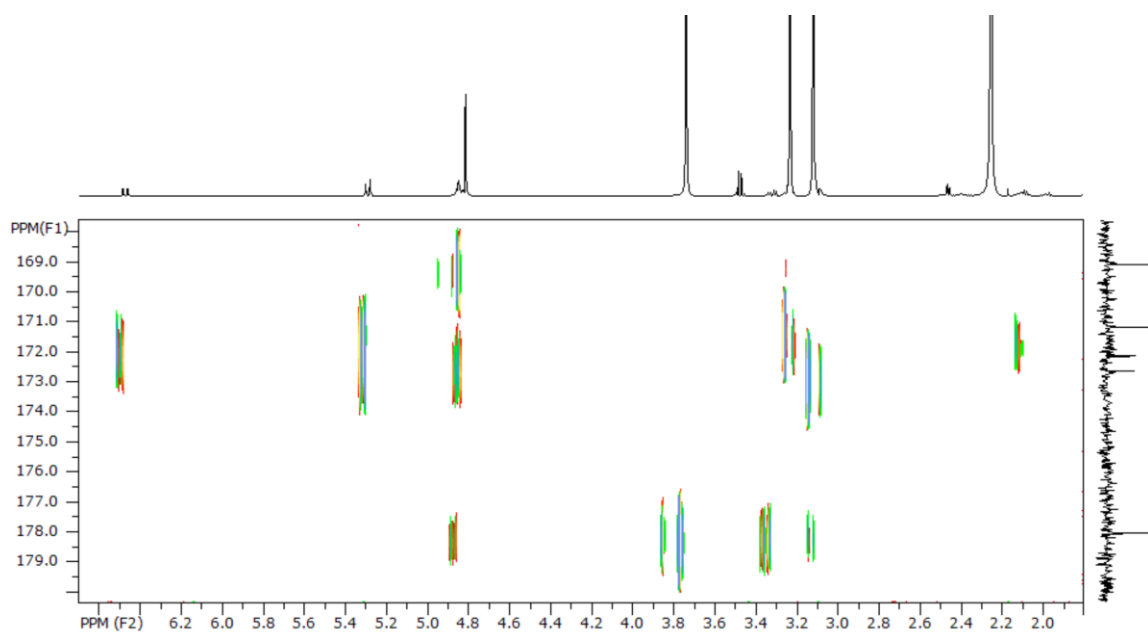
HSQC-Spektrum



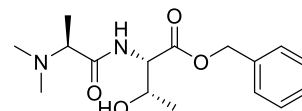
HMBC-Spektrum



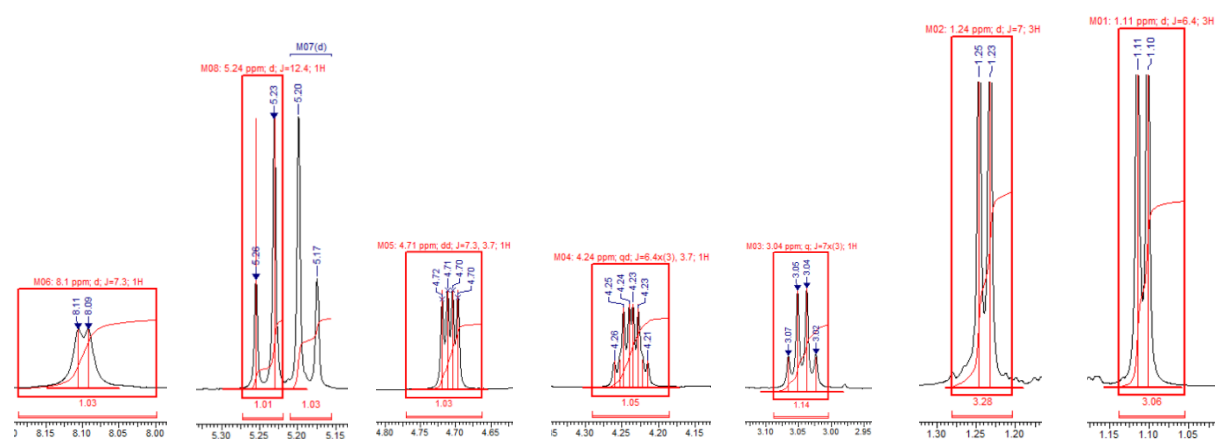
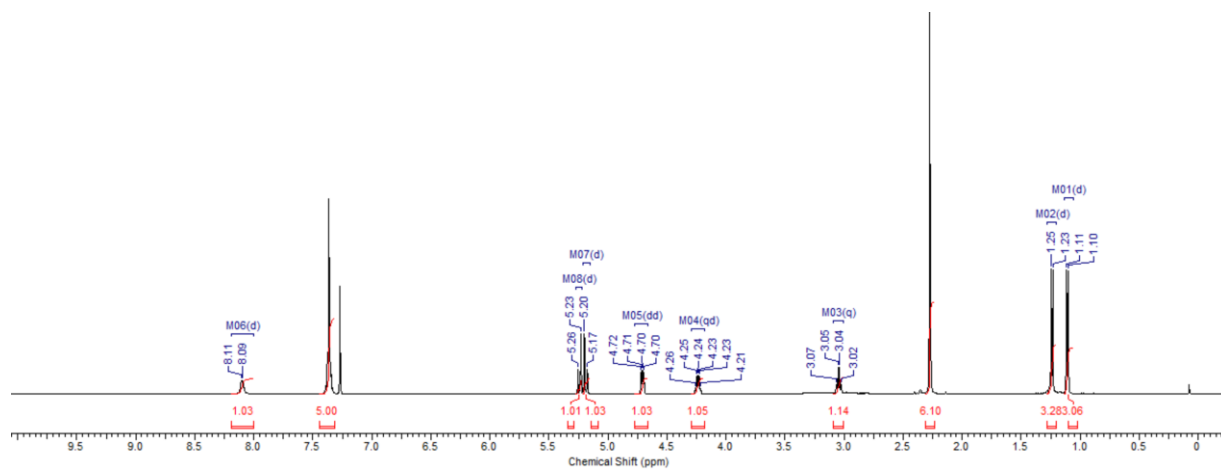
HMBC-Spektrum (Vergrößerung)



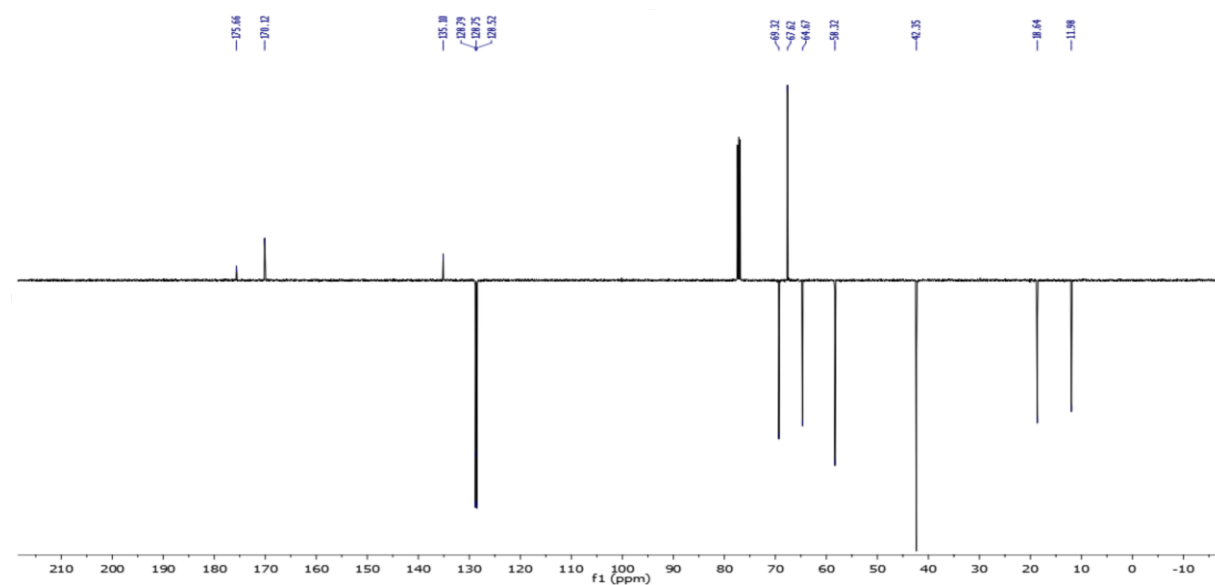
Benzyl dimethyl-L-Alanyl-L-allo-Threoninat

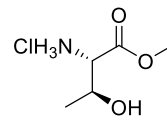
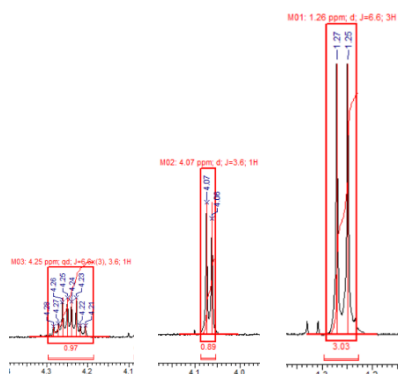
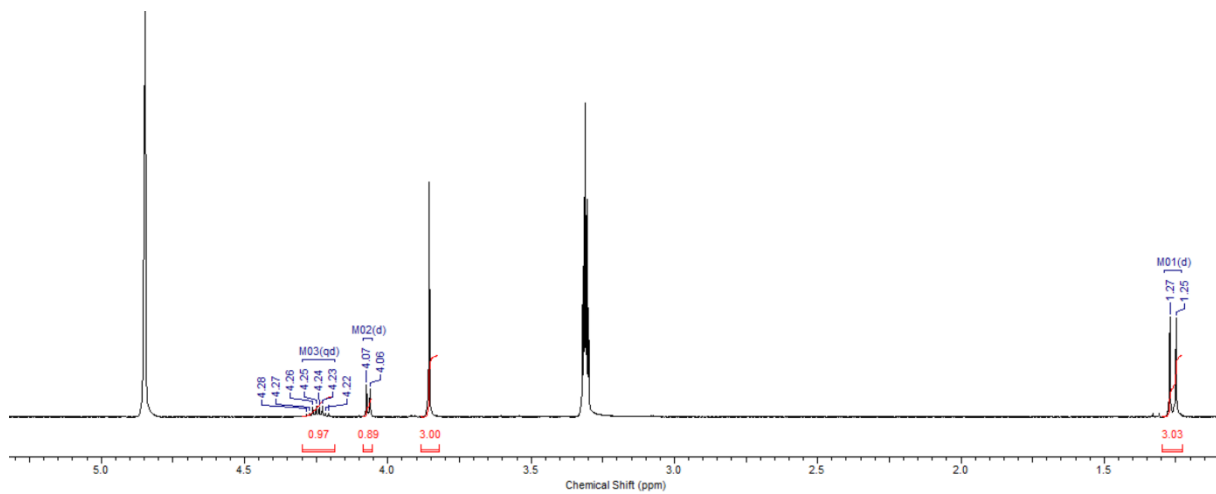
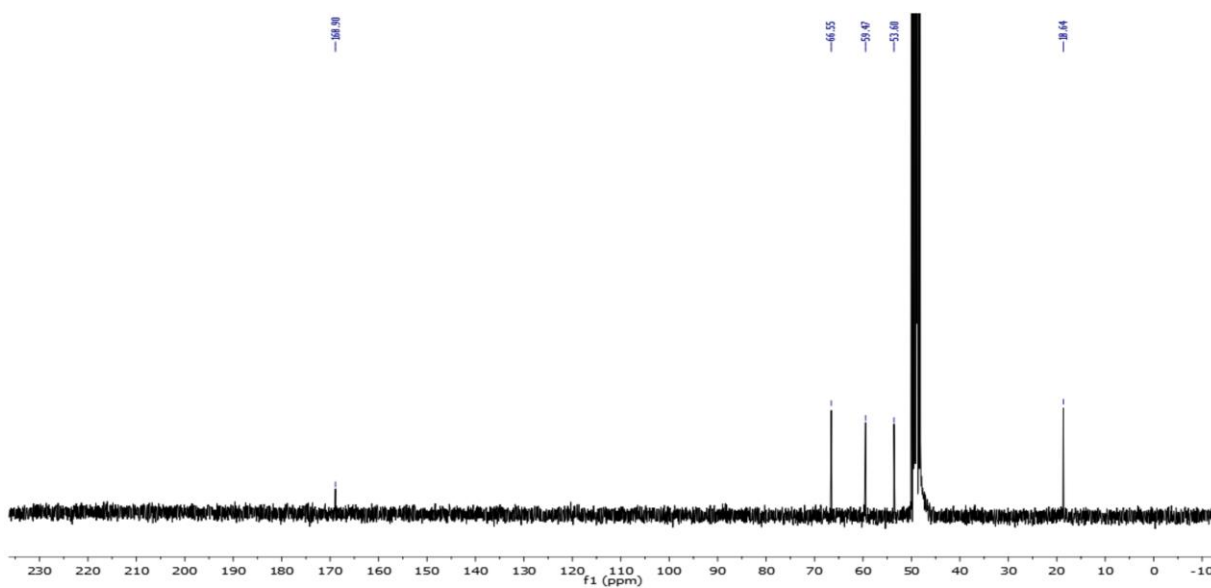


^1H -Spektrum (500 MHz, CDCl_3)

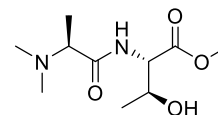


JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl_3)

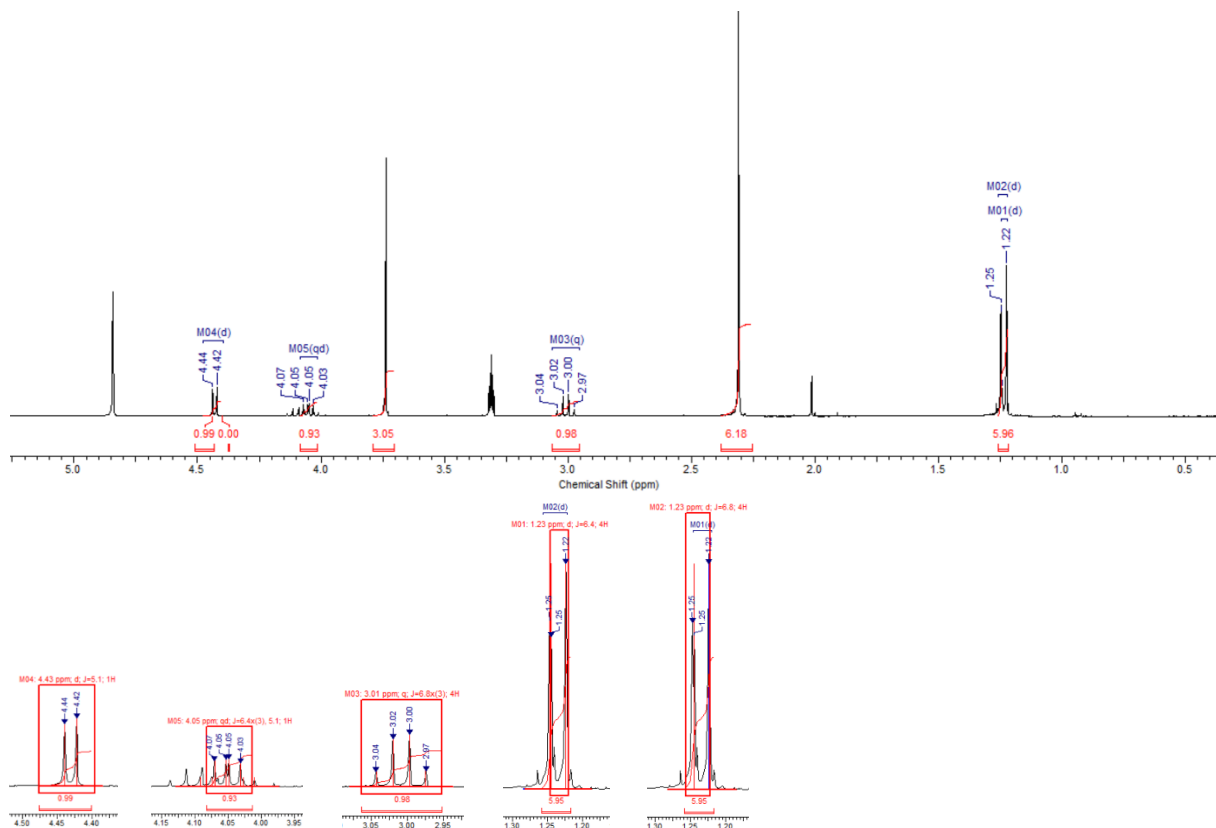


Methyl-L-allo-Threoninat¹H-Spektrum (300 MHz, CD₃OD)¹³C-Spektrum (75 MHz, CD₃OD)

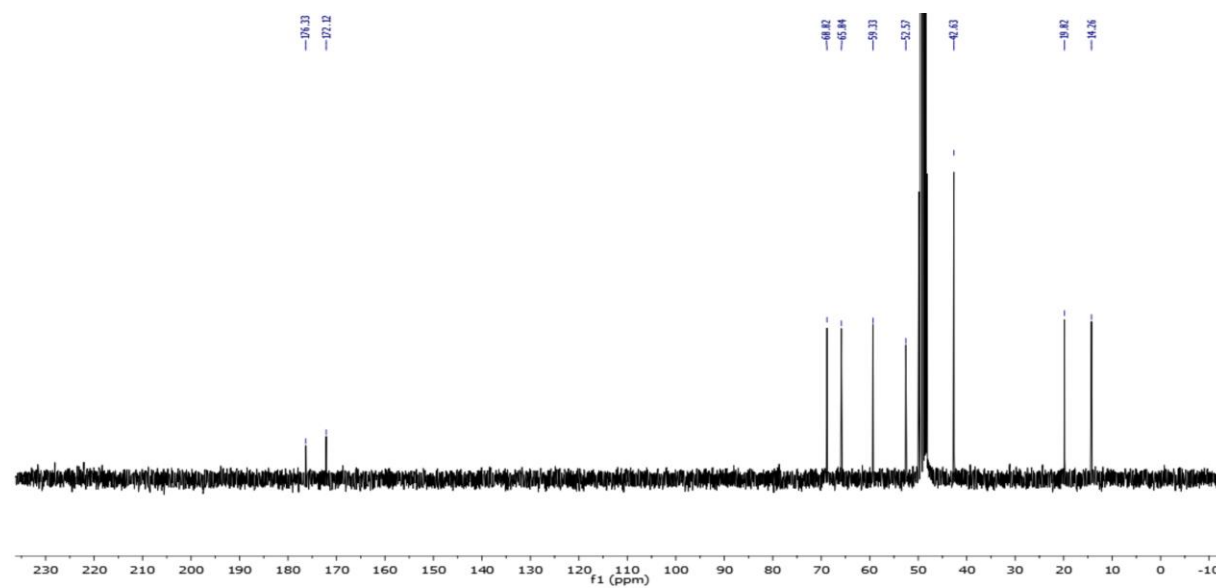
Methyl dimethyl-L-Alanyl-L-allo-Threoninat



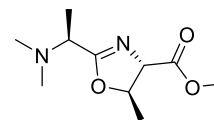
^1H -Spektrum (500 MHz, CD_3OD)



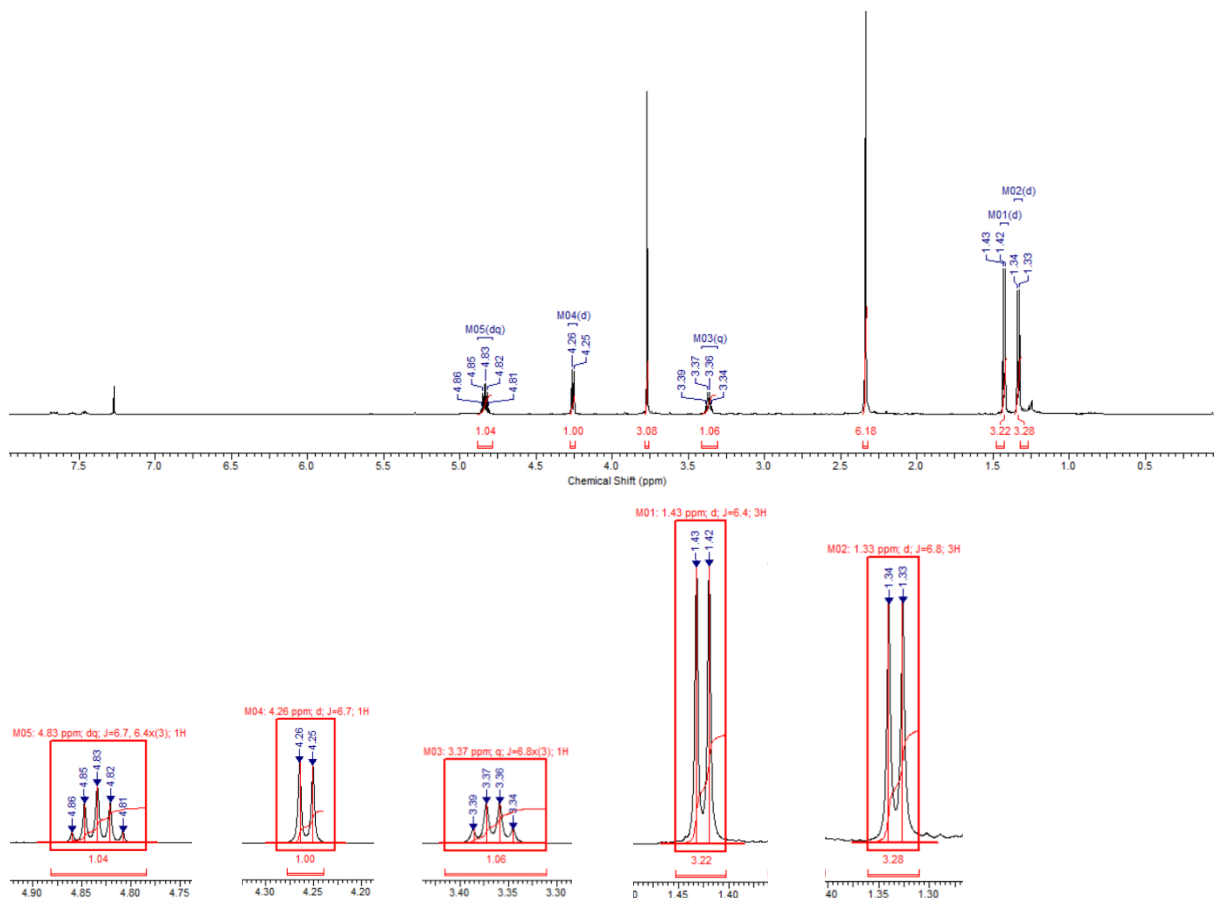
^{13}C -Spektrum (125 MHz, CD_3OD)



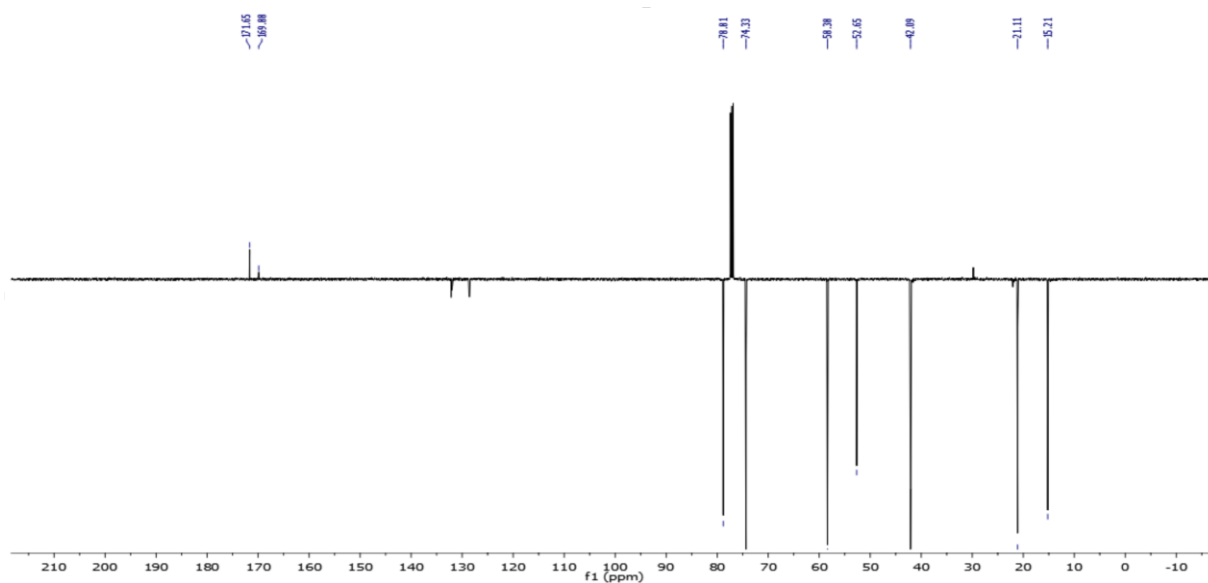
Methyl (4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(dimethylamino)ethyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carboxylat



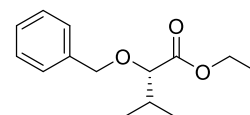
^1H -Spektrum (500 MHz, CDCl_3)



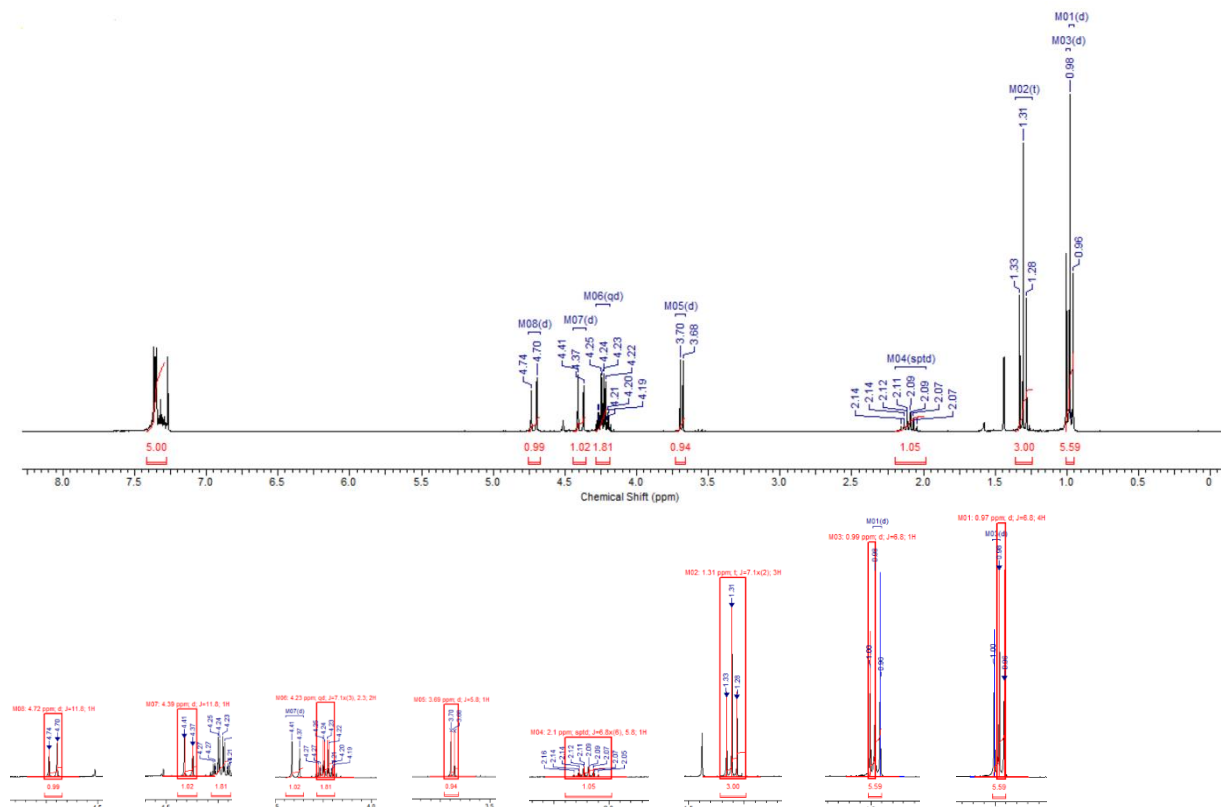
JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl_3)



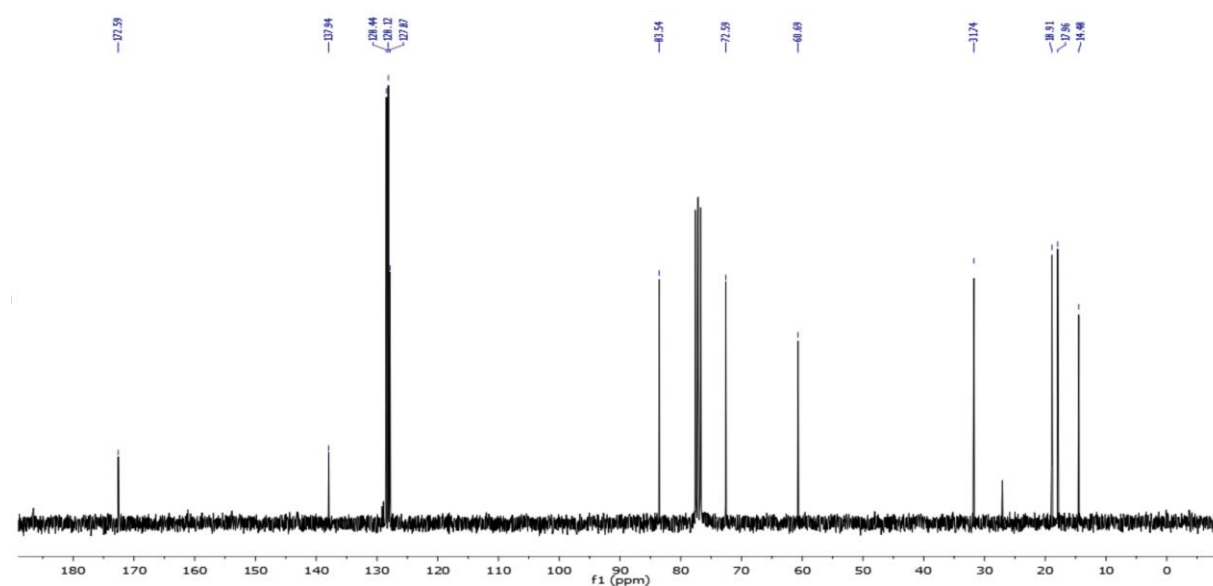
Ethyl (S)-2-(benzyloxy)-3-methylbutanoat



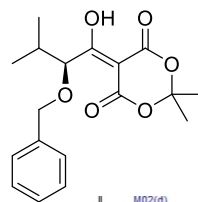
^1H -Spektrum (300 MHz, CDCl_3)



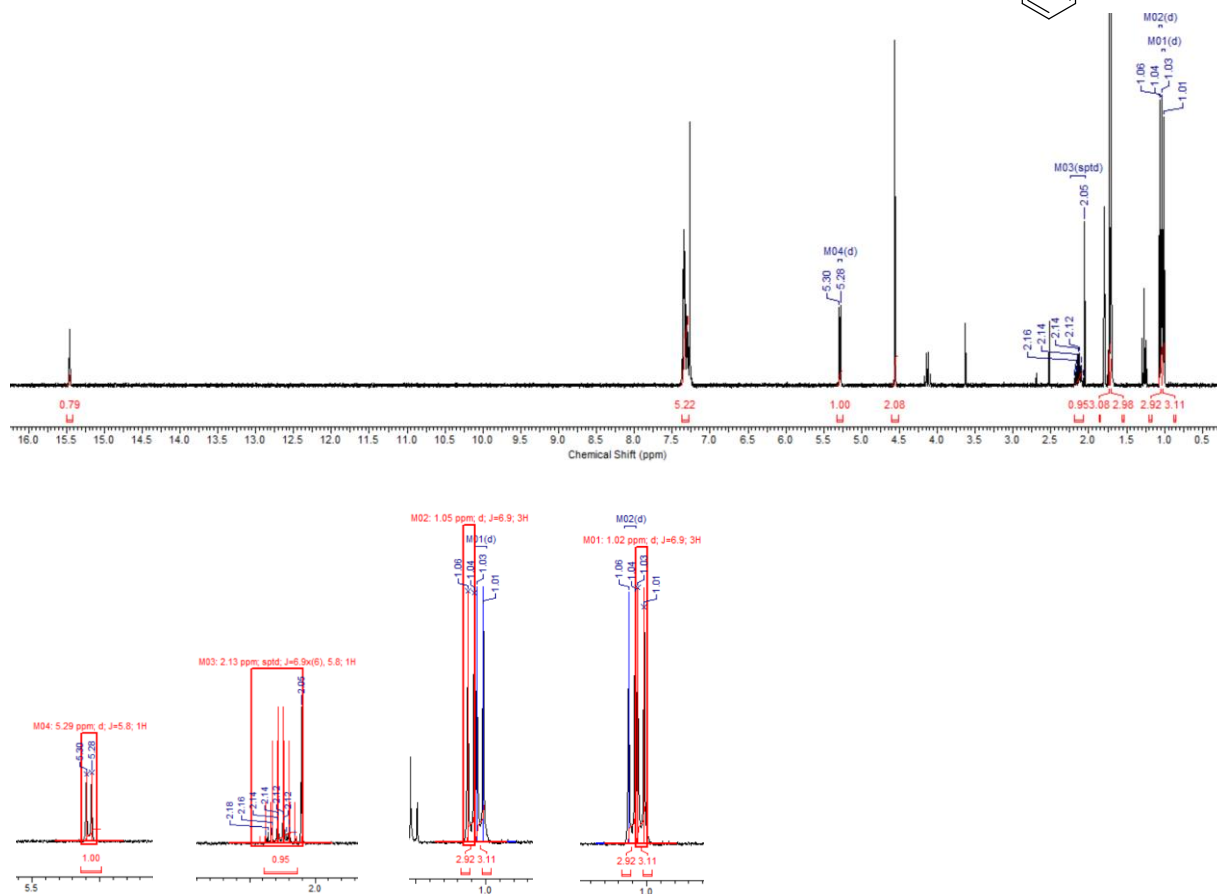
^{13}C -Spektrum (75 MHz, CDCl_3)



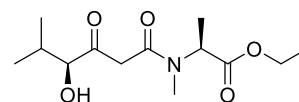
(S)-5-(2-(Benzyloxy)-1-hydroxy-3-methylbutylden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion



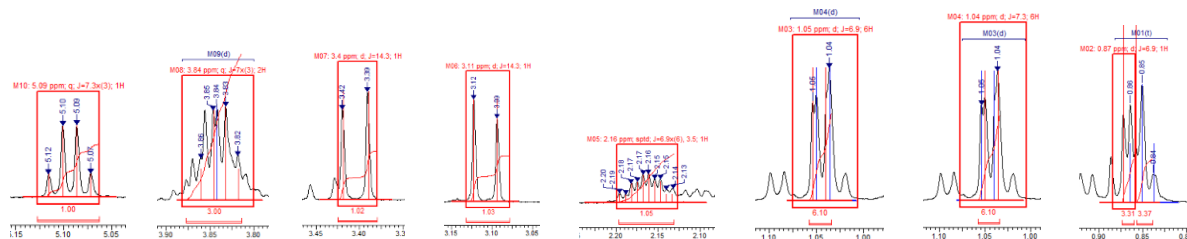
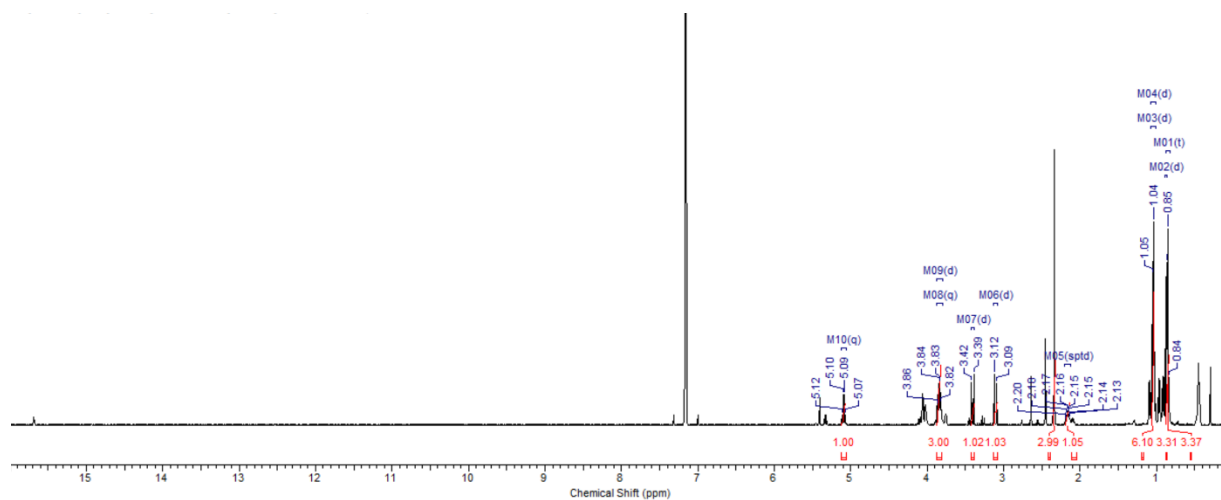
^1H -Spektrum (300 MHz, CDCl_3)

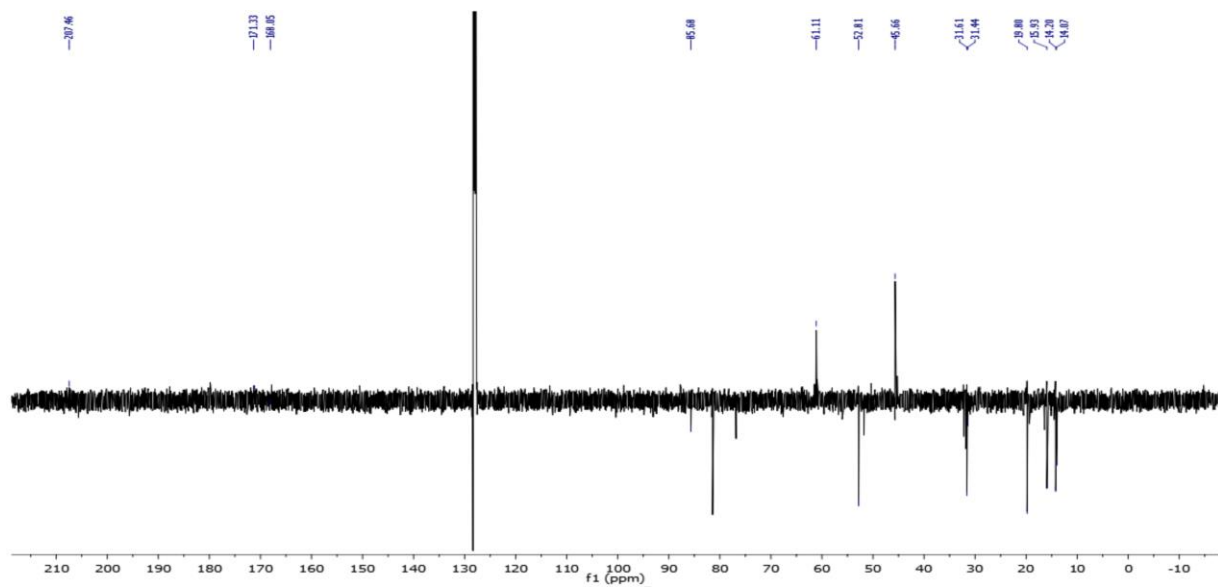


Ethyl N-((S)-4-hydroxy-5-methyl-3-oxohexanoyl)-N-methyl-L-Alaninat

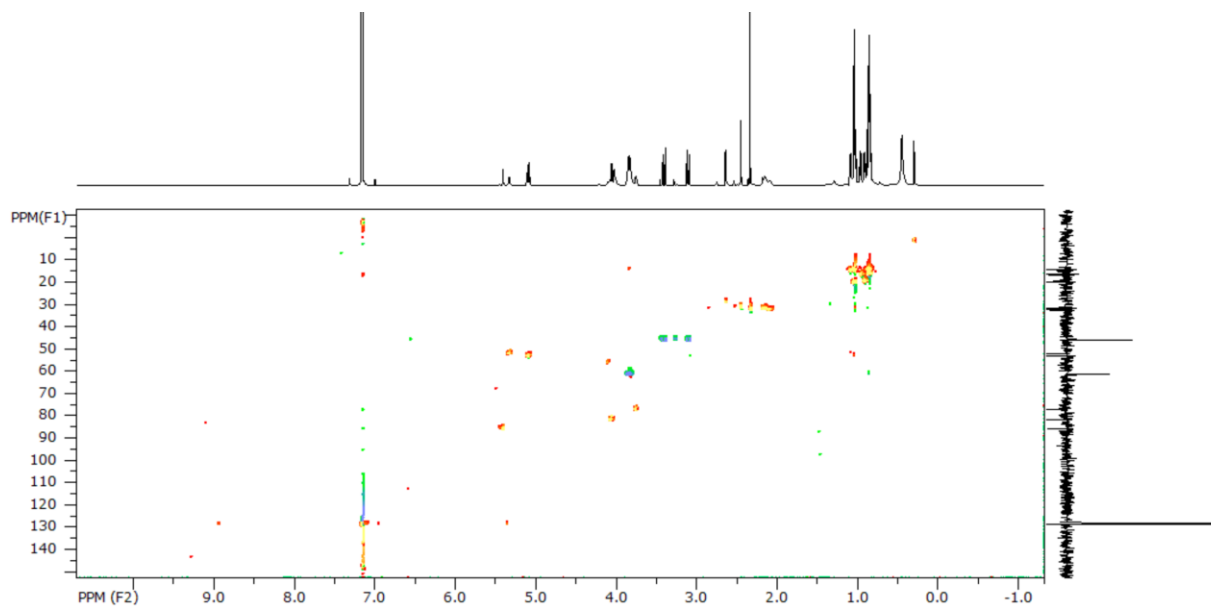


^1H -Spektrum (500 MHz, C_6D_6)

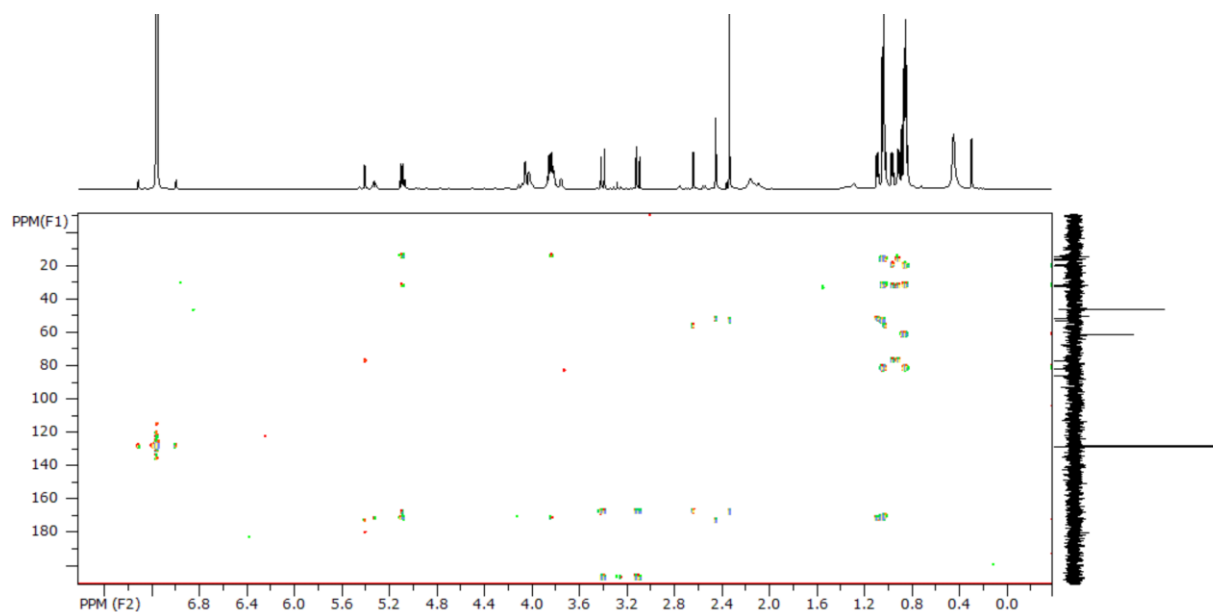


JMOD-Spektrum (125 MHz, C₆D₆)

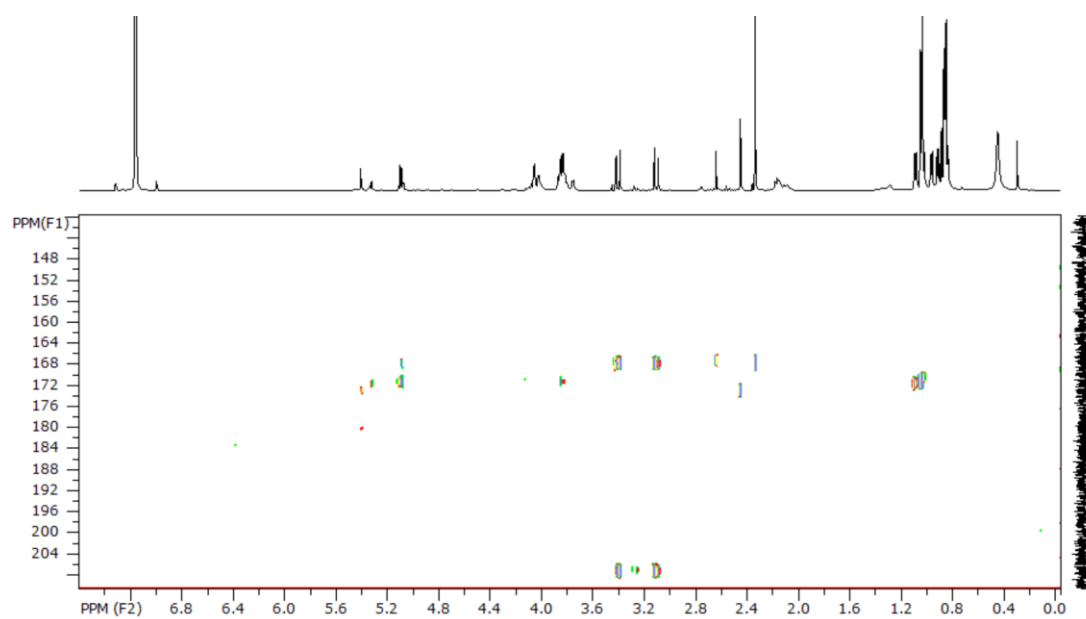
HSQC-Spektrum



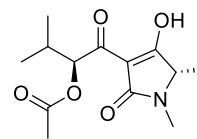
HMBC-Spektrum



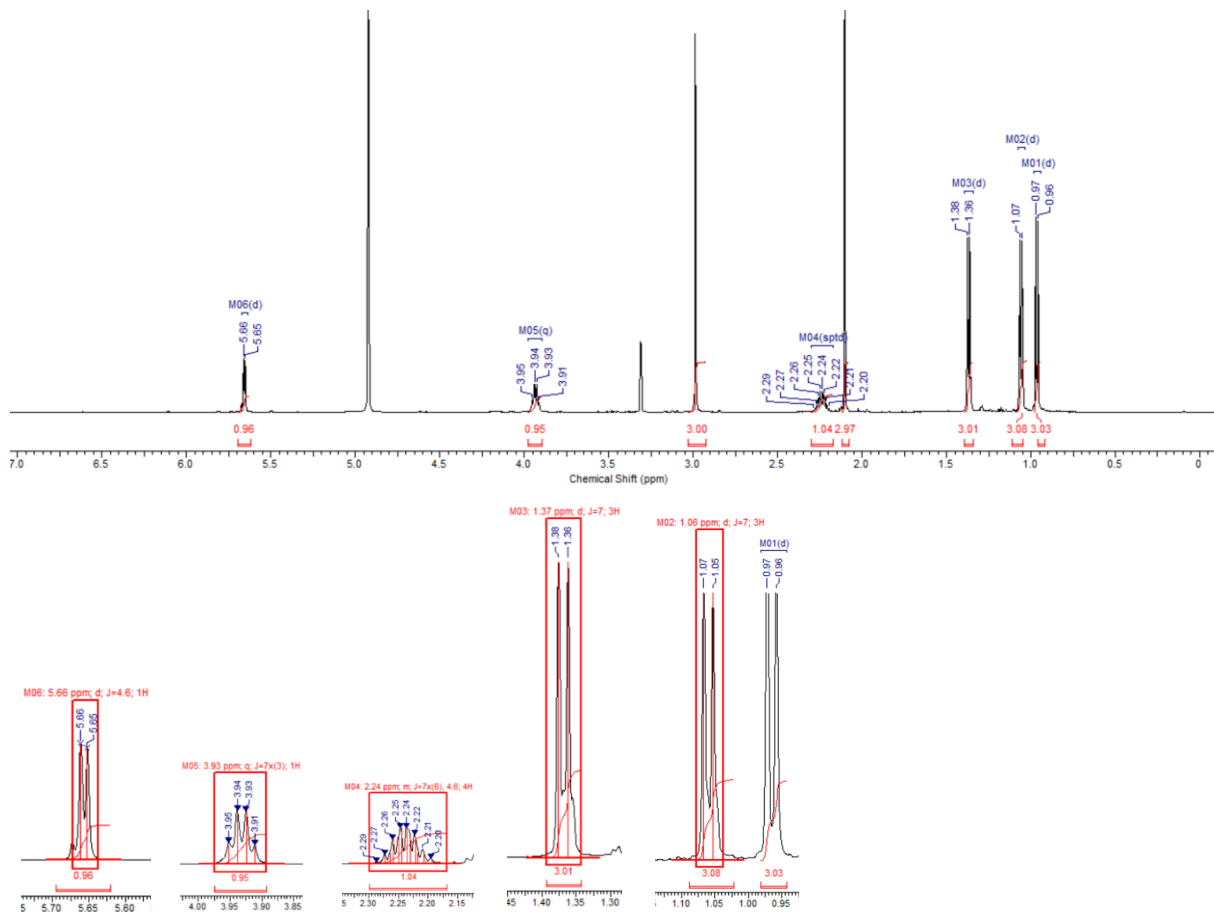
HMBC-Spektrum (Vergrößerung)



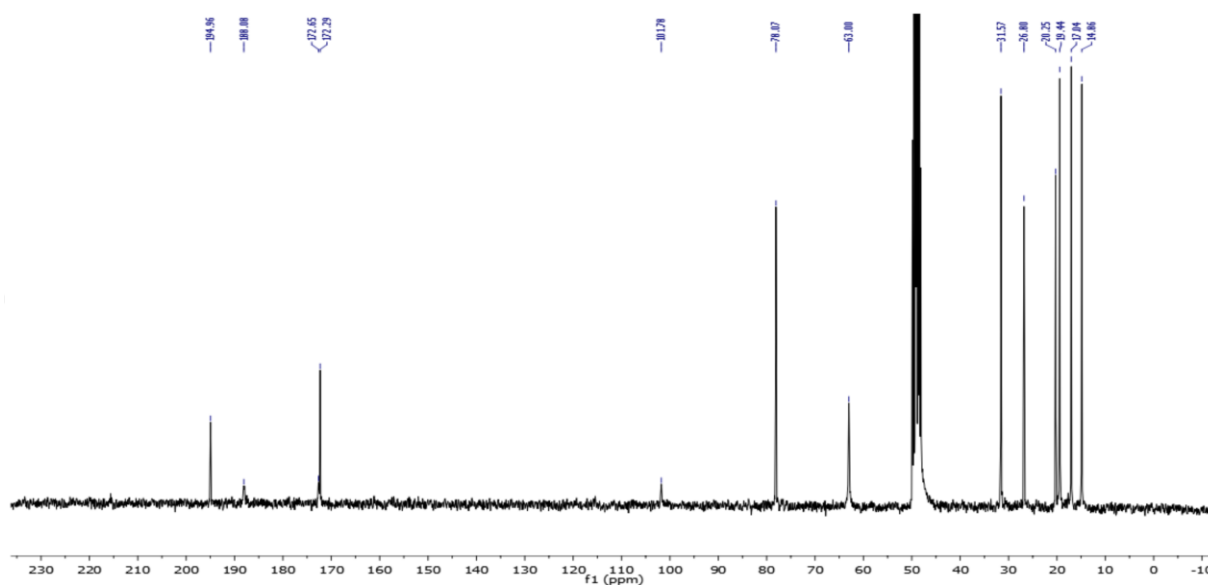
(S)-1-((S)-4-Hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl acetat



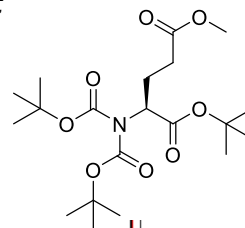
^1H -Spektrum (500 MHz, CD_3OD)



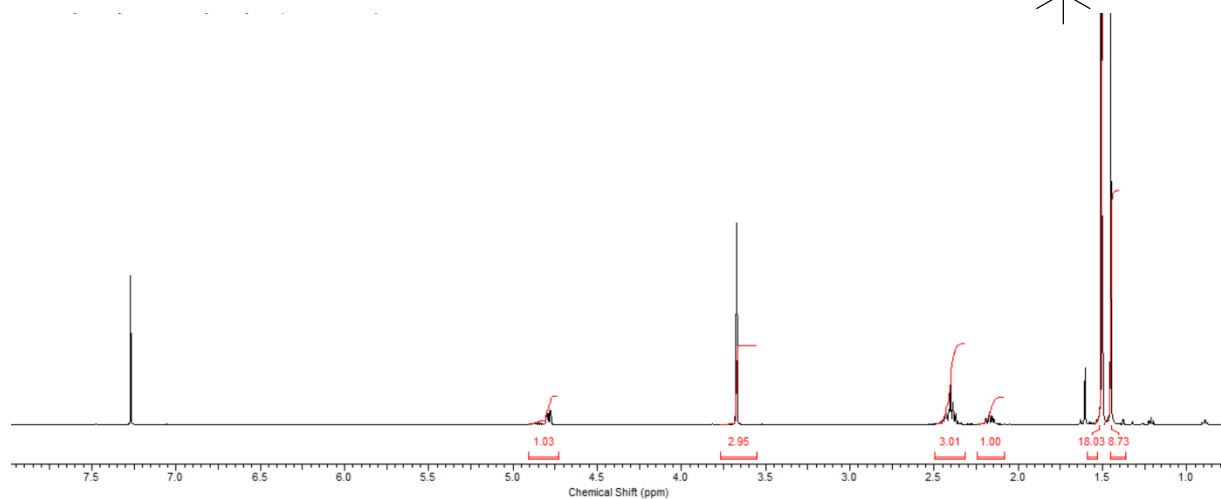
^{13}C -Spektrum (75 MHz, CD_3OD)



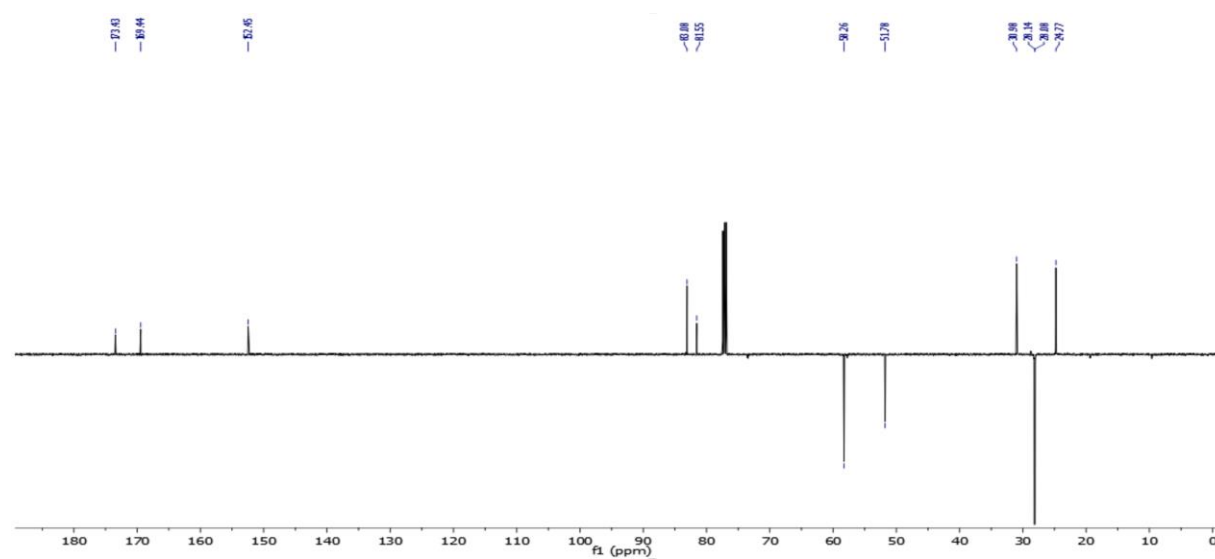
(S)-1-Tert-butyl 5-methyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino)pentandioat



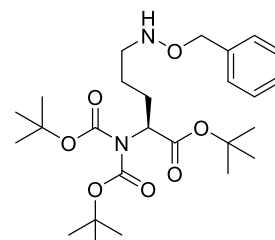
¹H-Spektrum (500 MHz, CDCl₃)



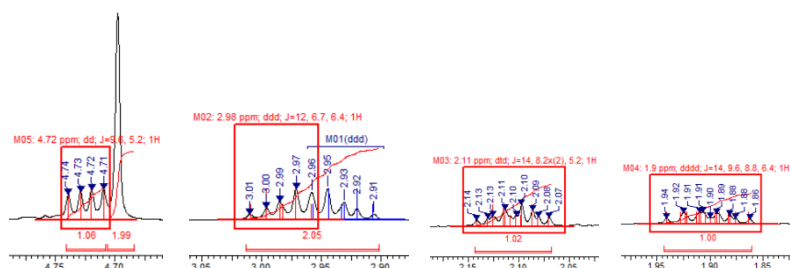
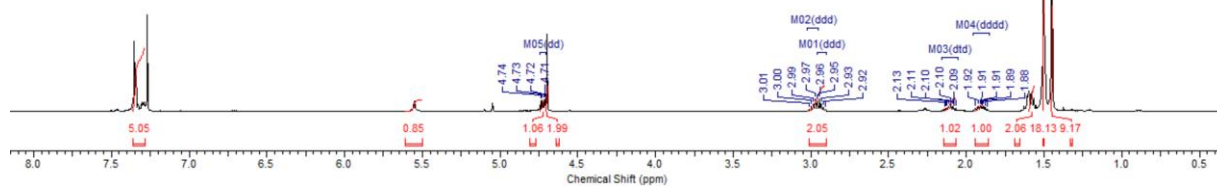
JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl₃)



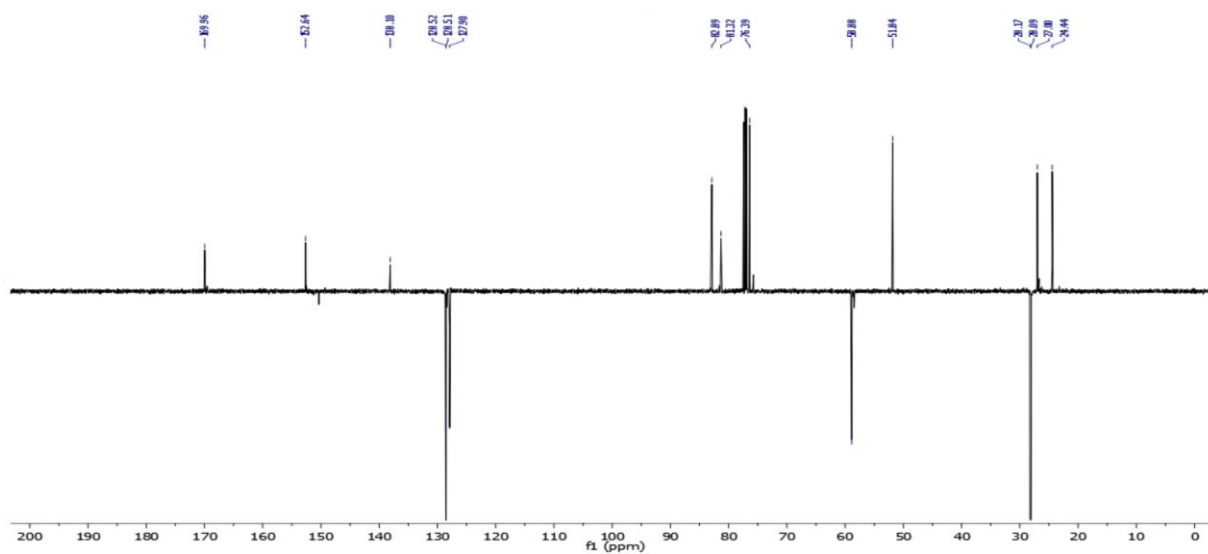
(S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)amino)pentanoat



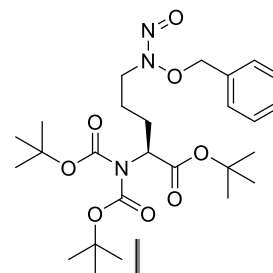
¹H-Spektrum (500 MHz, CDCl₃)



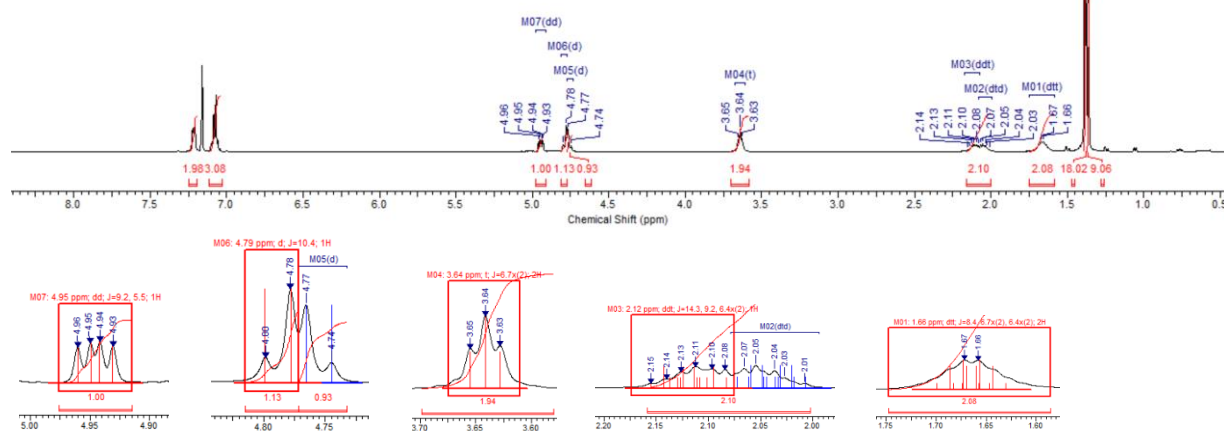
JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl₃)



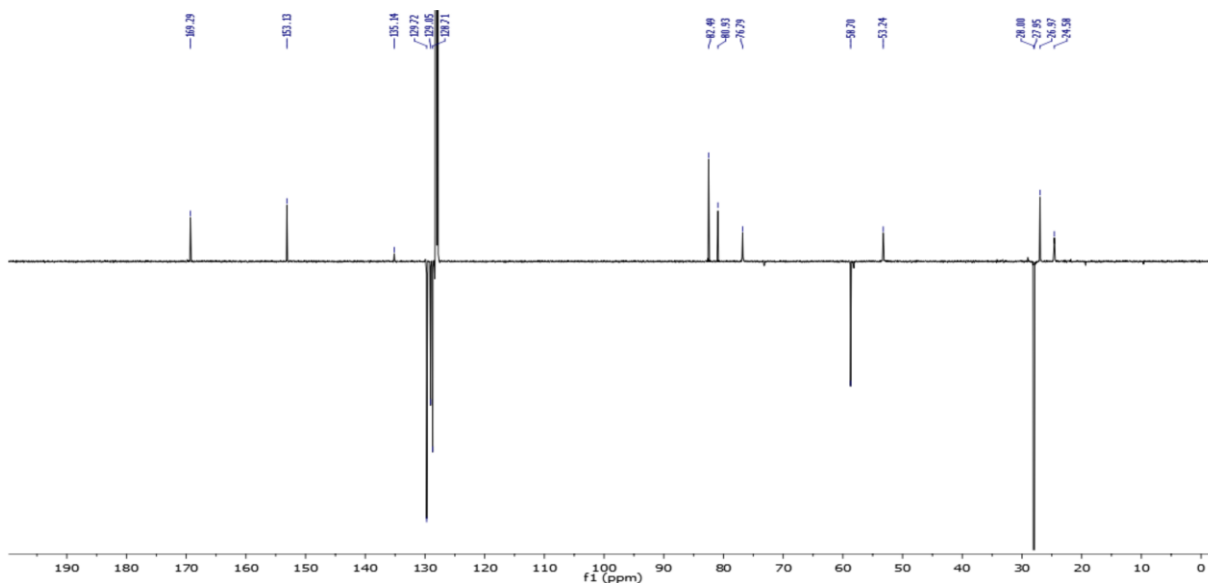
(S)-1-Tert-butyl 2-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino) 5-((benzyloxy)(nitroso)amino)pentanoat



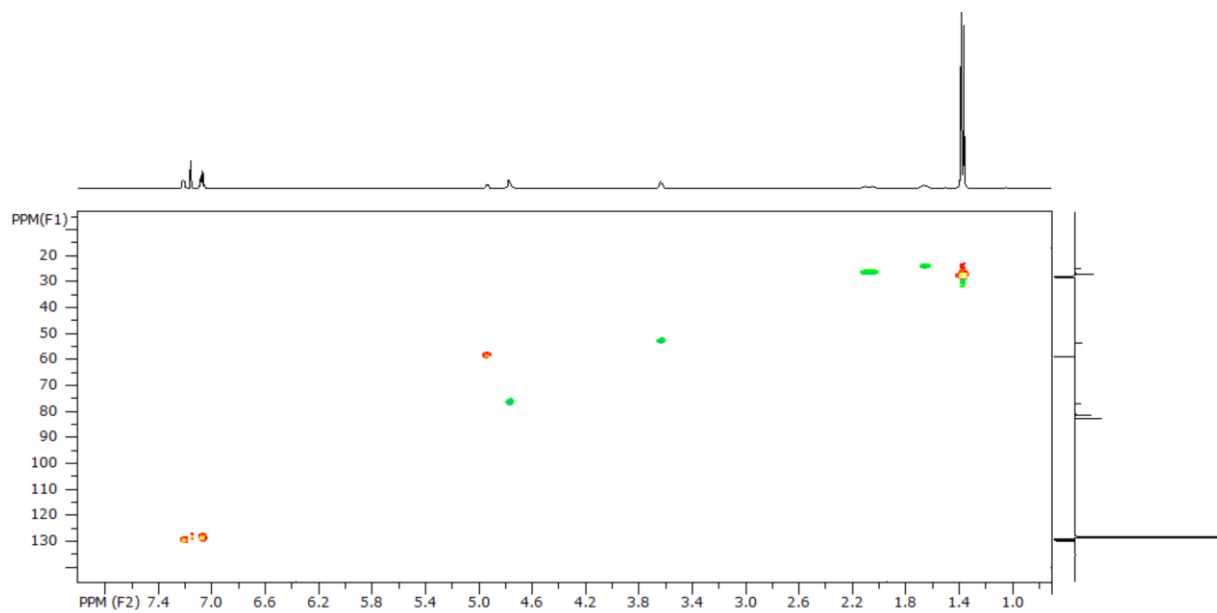
^1H -Spektrum (500 MHz, C_6D_6)



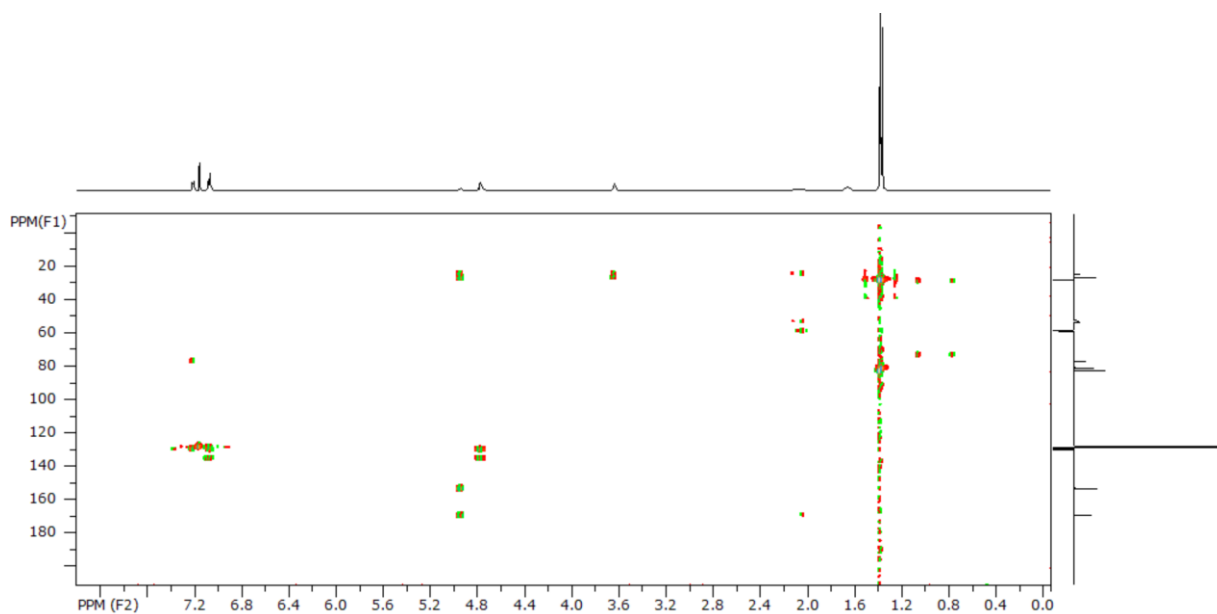
JMOD-Spektrum (125 MHz, C_6D_6)



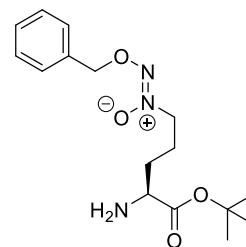
HSQC-Spektrum



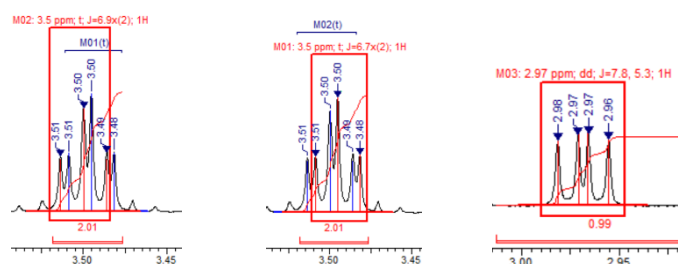
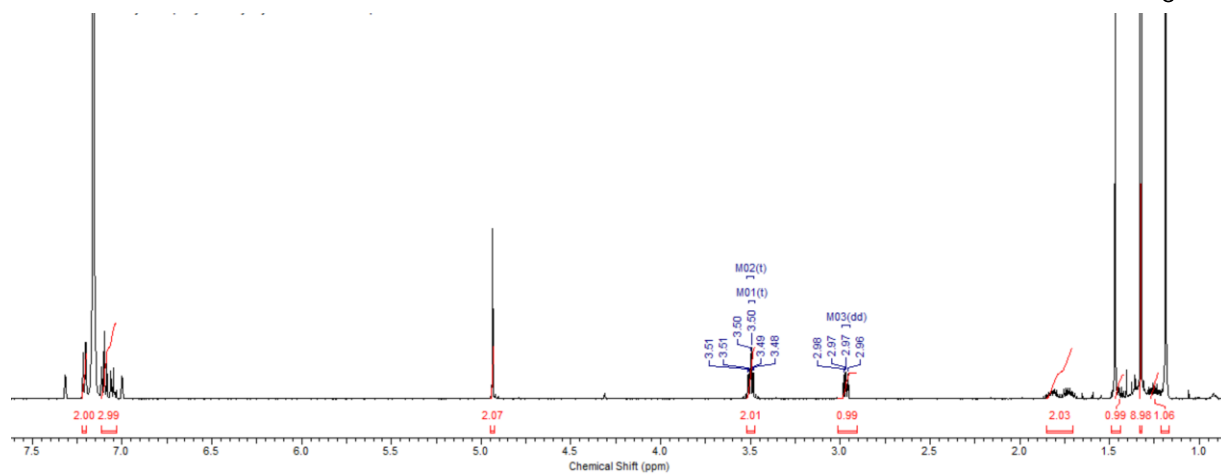
HMBC-Spektrum



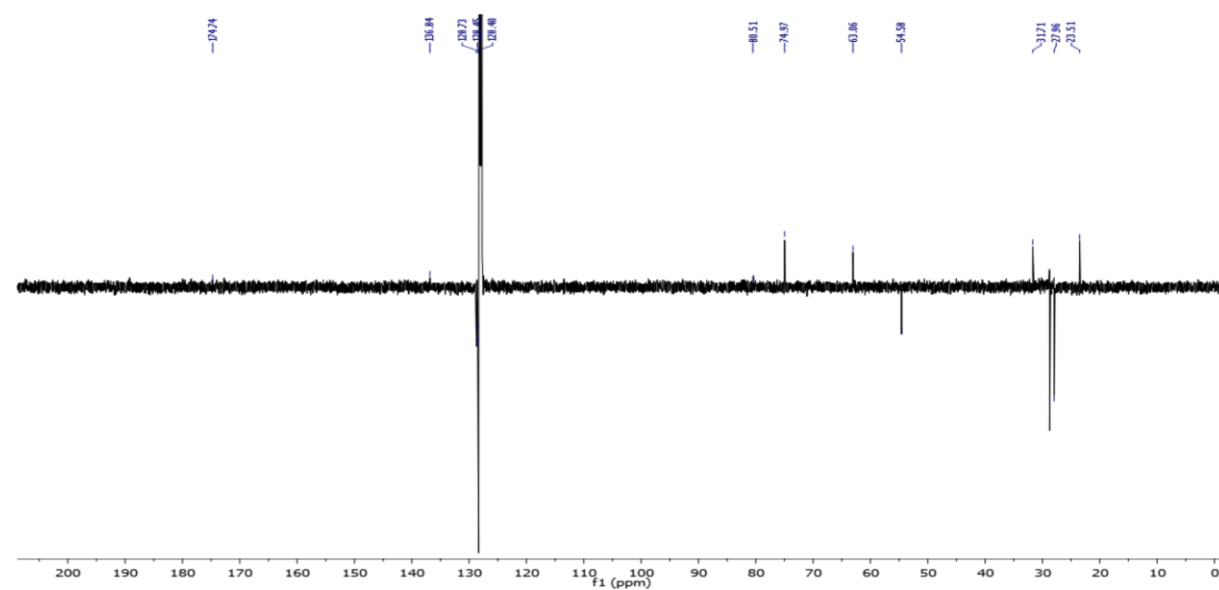
(S)-1-(4-Amino-5-(tert-butoxy)-5-oxopentyl)-2-(benzyloxy)diazene 1-oxid



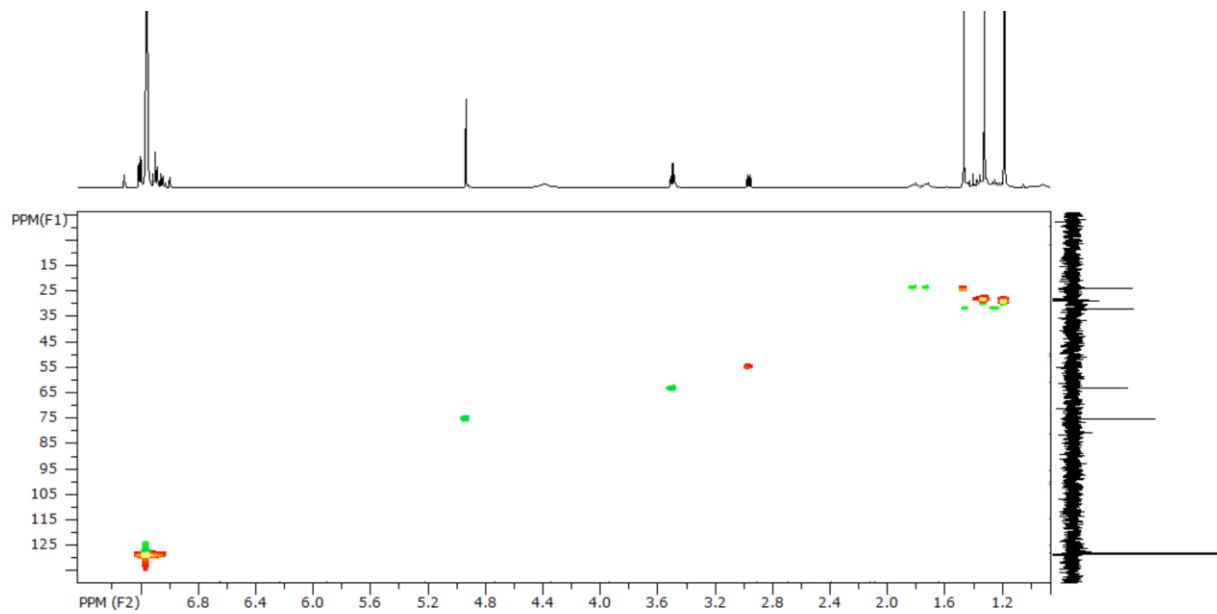
^1H -Spektrum (500 MHz, C_6D_6)



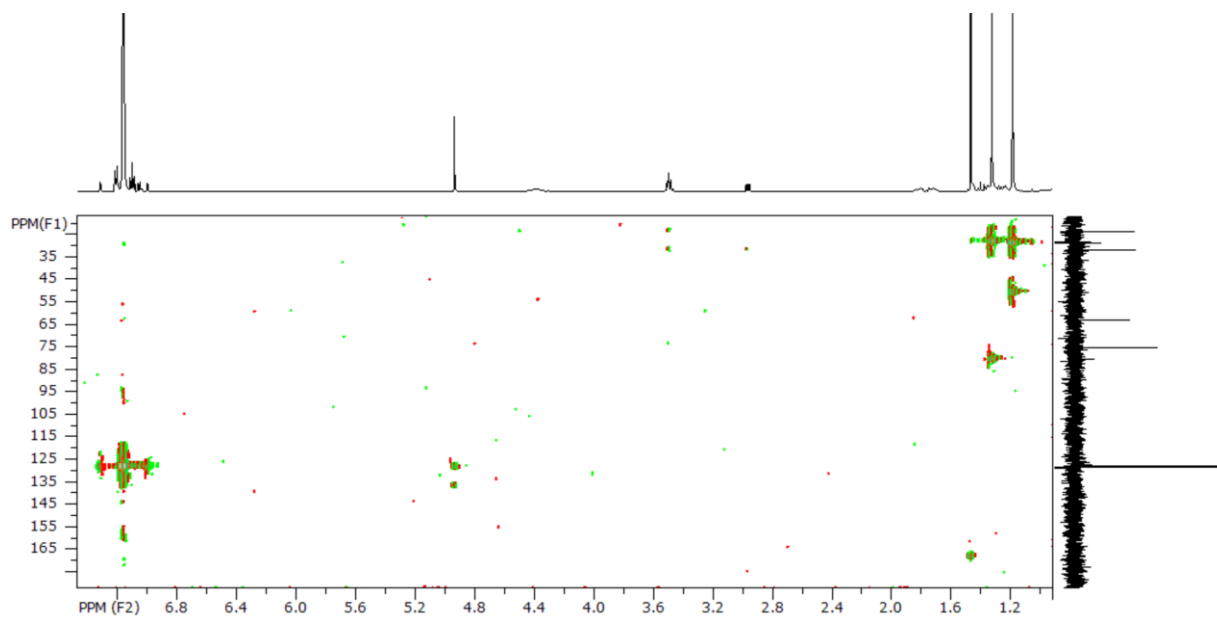
JMOD-Spektrum (125 MHz, C_6D_6)



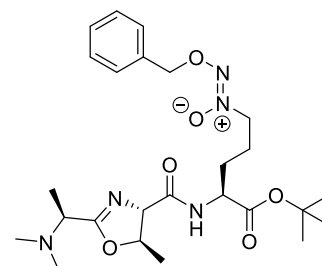
HSQC-Spektrum



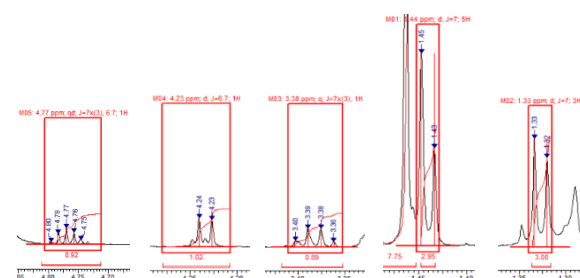
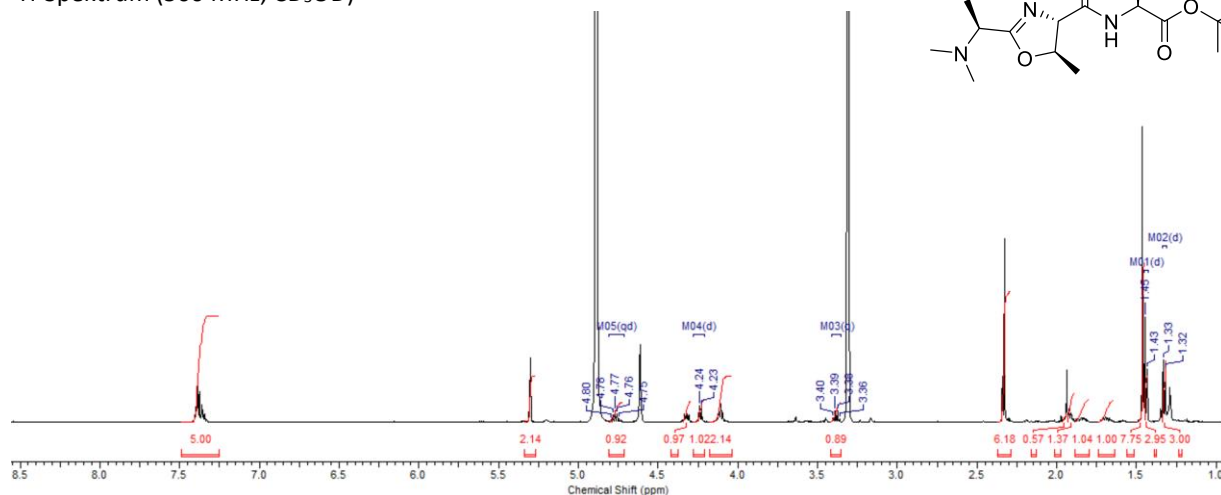
HMBC-Spektrum



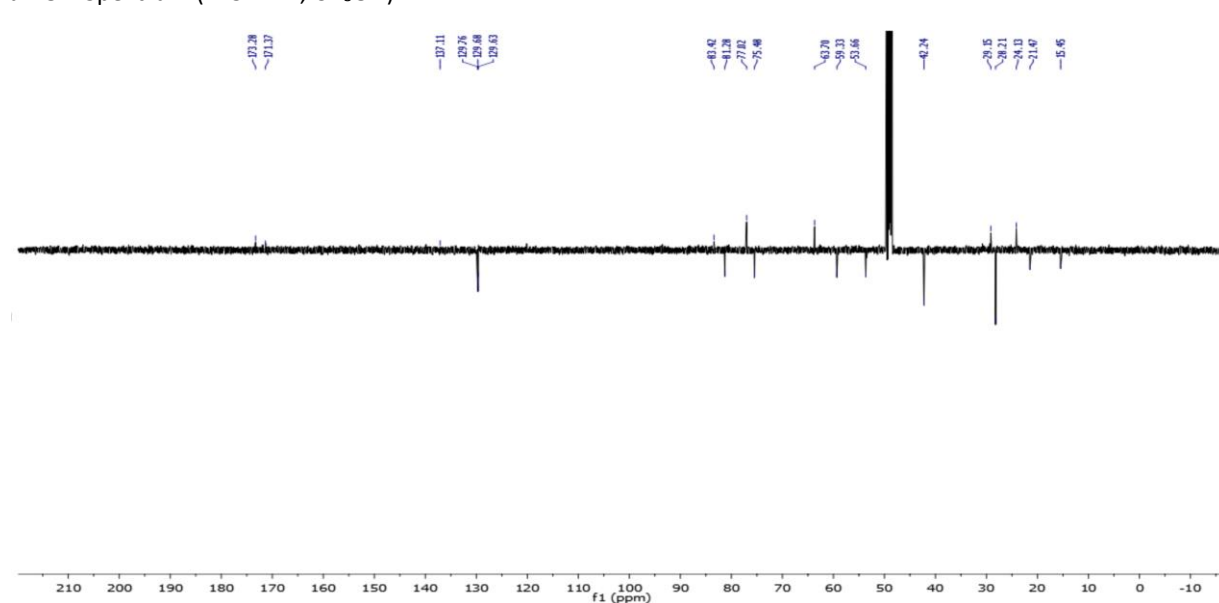
2-(Benzyloxy)-1-((S)-5-(tert-butoxy)-4-((4S,5R)-2-((S)-1-(dimethylamino)ethyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carboxamido)-5-oxopentyl)diazen-1-oxid



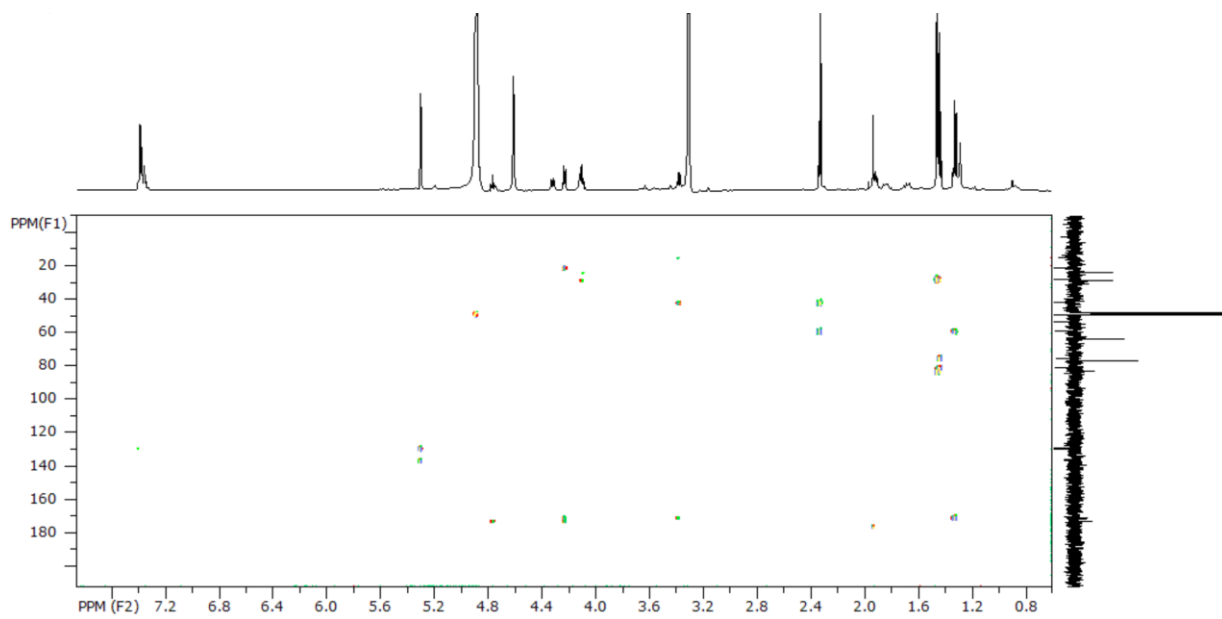
¹H-Spektrum (500 MHz, CD₃OD)



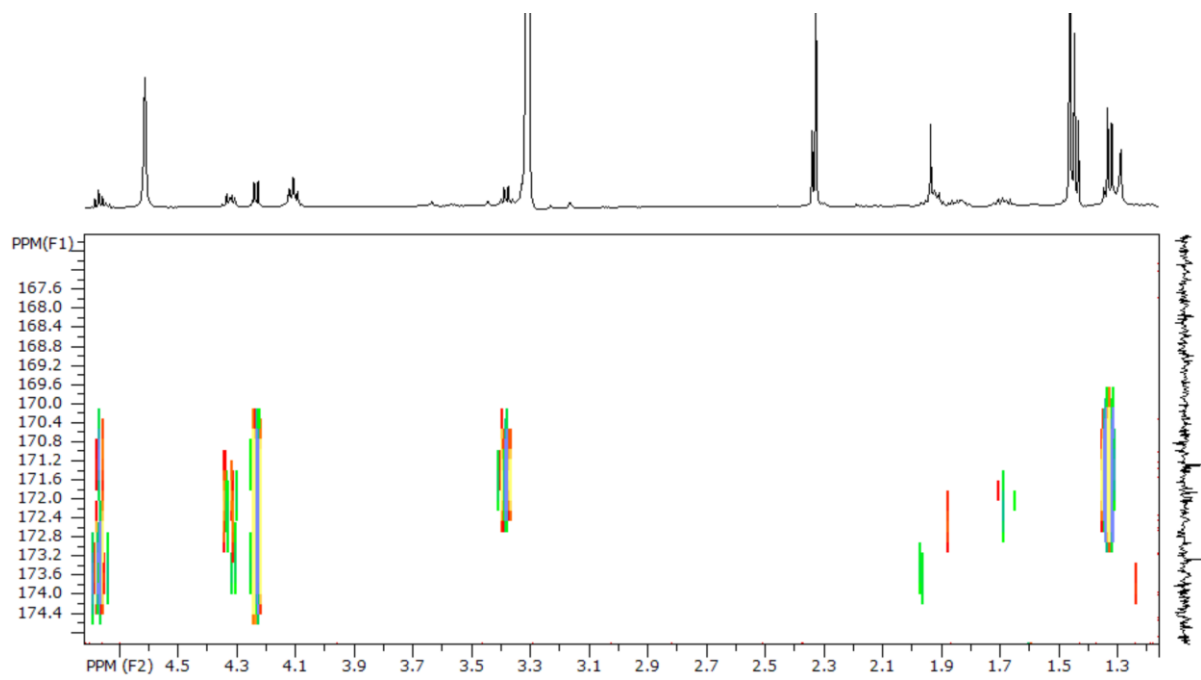
JMOD-Spektrum (125 MHz, CD₃OD)



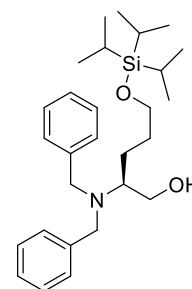
HMBC-Spektrum



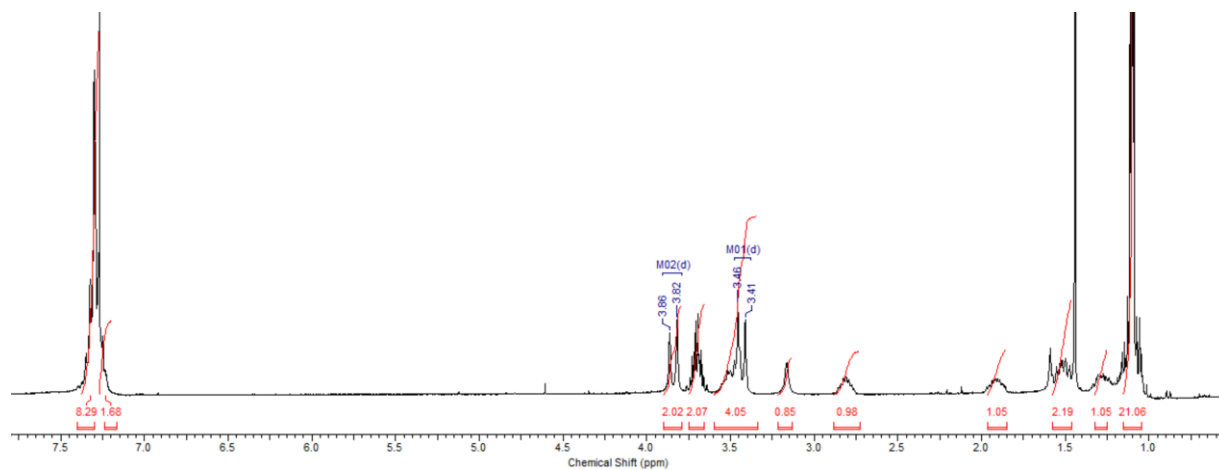
HMBC-Spektrum (Vergrößerung)



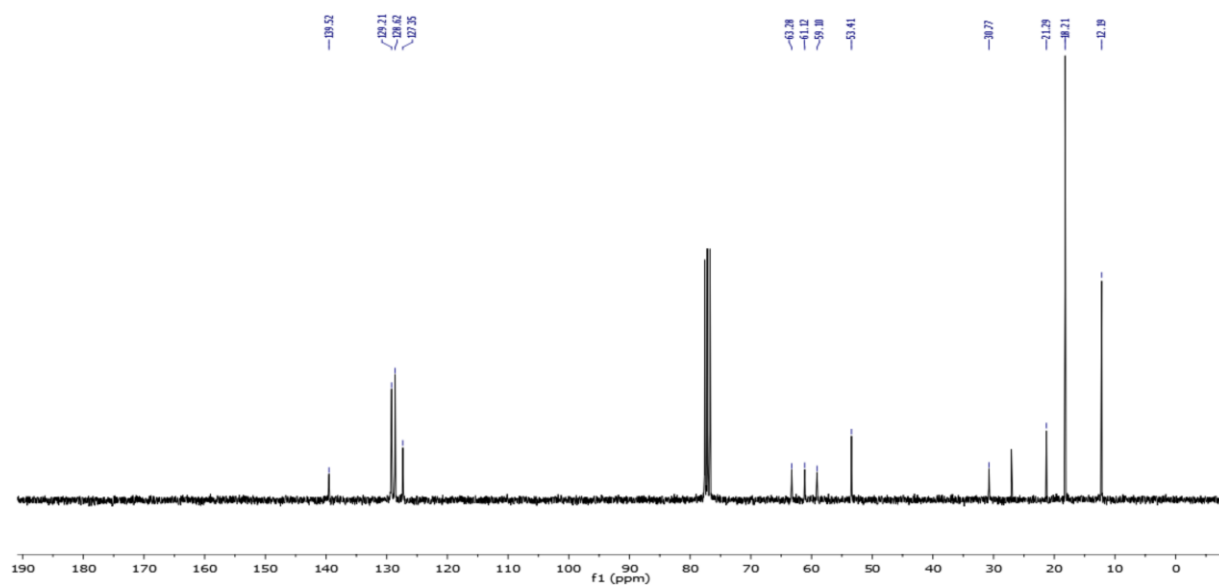
(S)-2-(Dibenzylamino)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pentan-1-ol



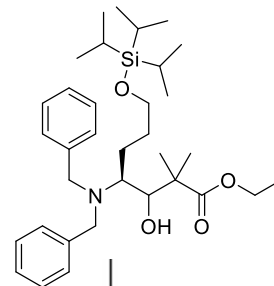
^1H -Spektrum (300 MHz, CDCl_3)



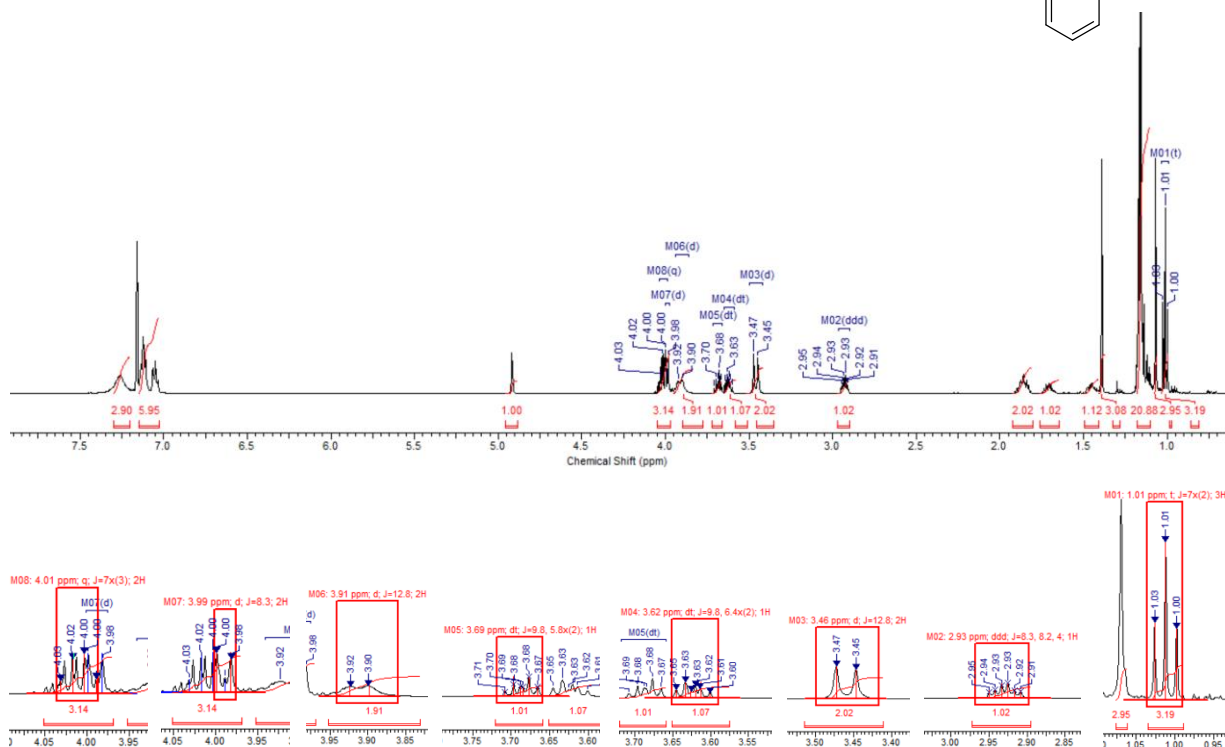
^{13}C -Spektrum (75 MHz, CDCl_3)



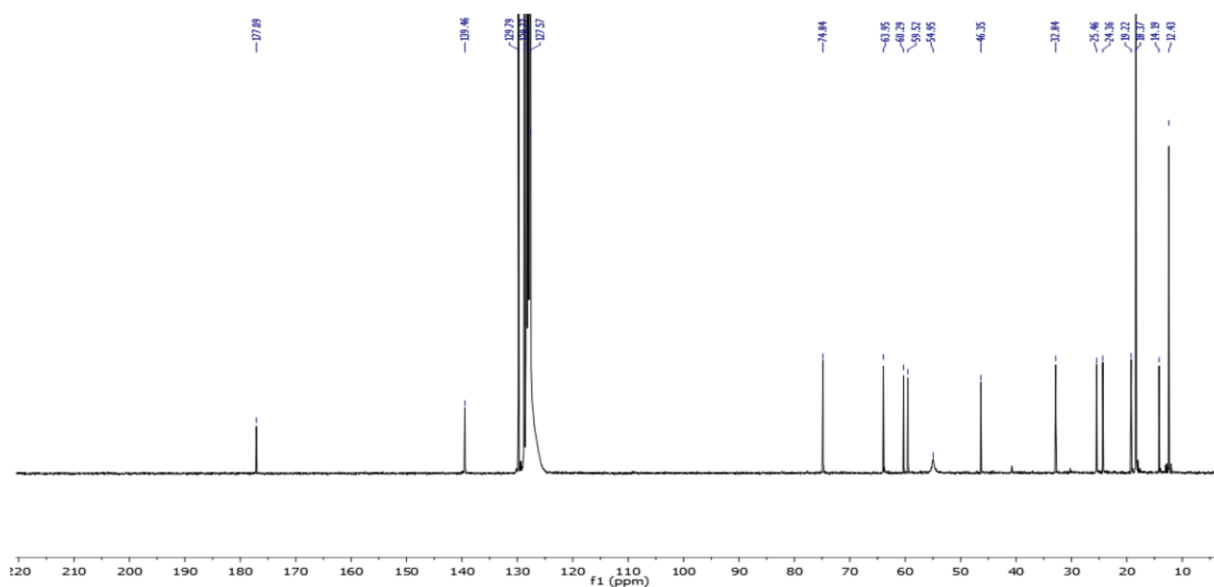
**Ethyl (4S)-4-(dibenzylamino)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-((triisopropylsilyl)oxy)heptanoat
(Diastereomer 1)**



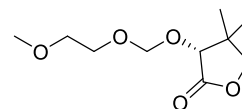
^1H -Spektrum (500 MHz, C_6D_6)



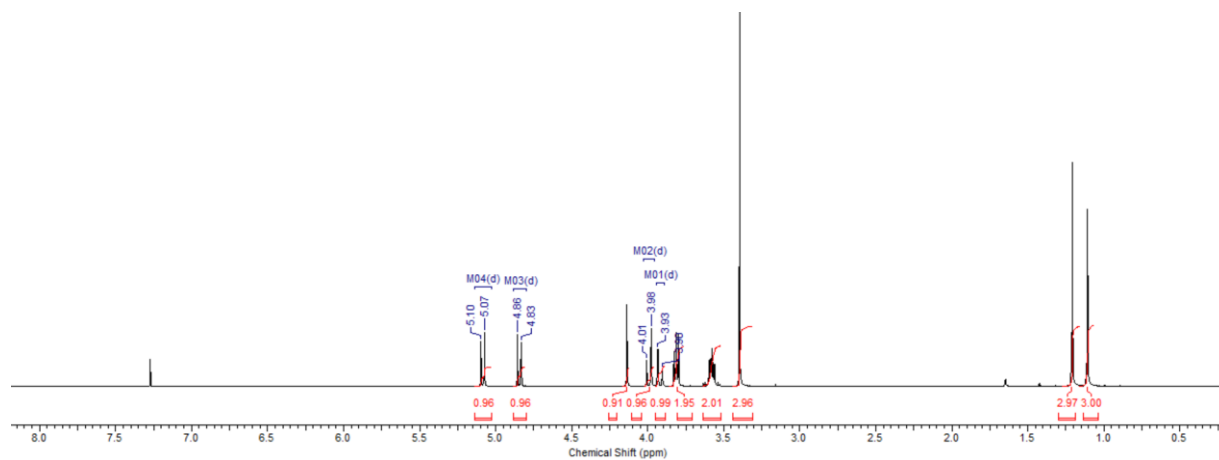
^{13}C -Spektrum (75 MHz, C_6D_6)



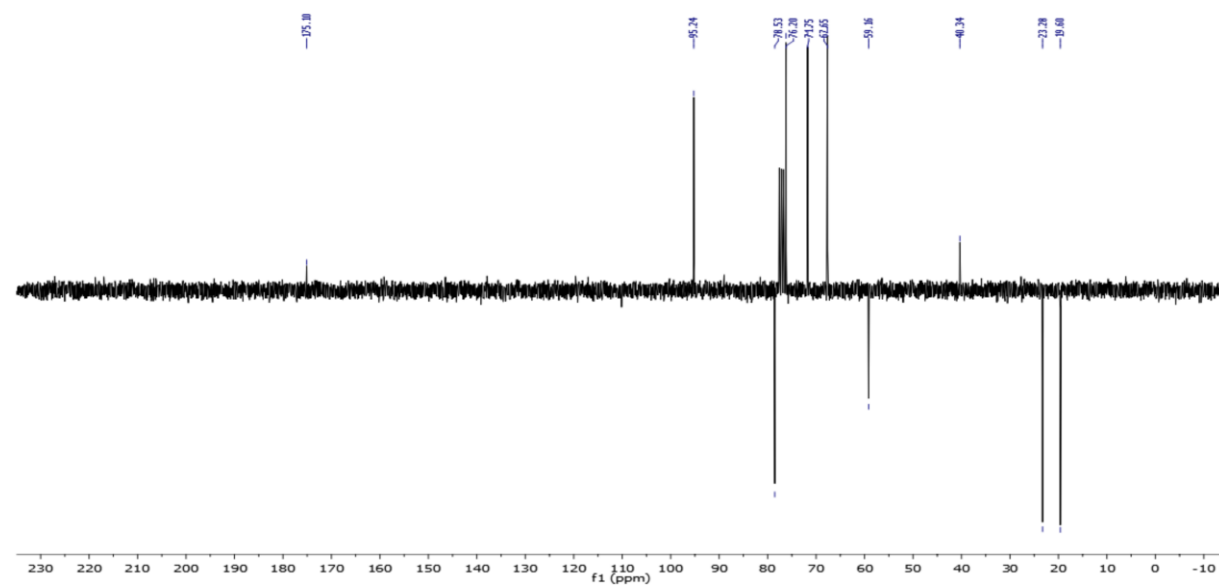
(R)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3H)-on



^1H -Spektrum (300 MHz, CDCl_3)

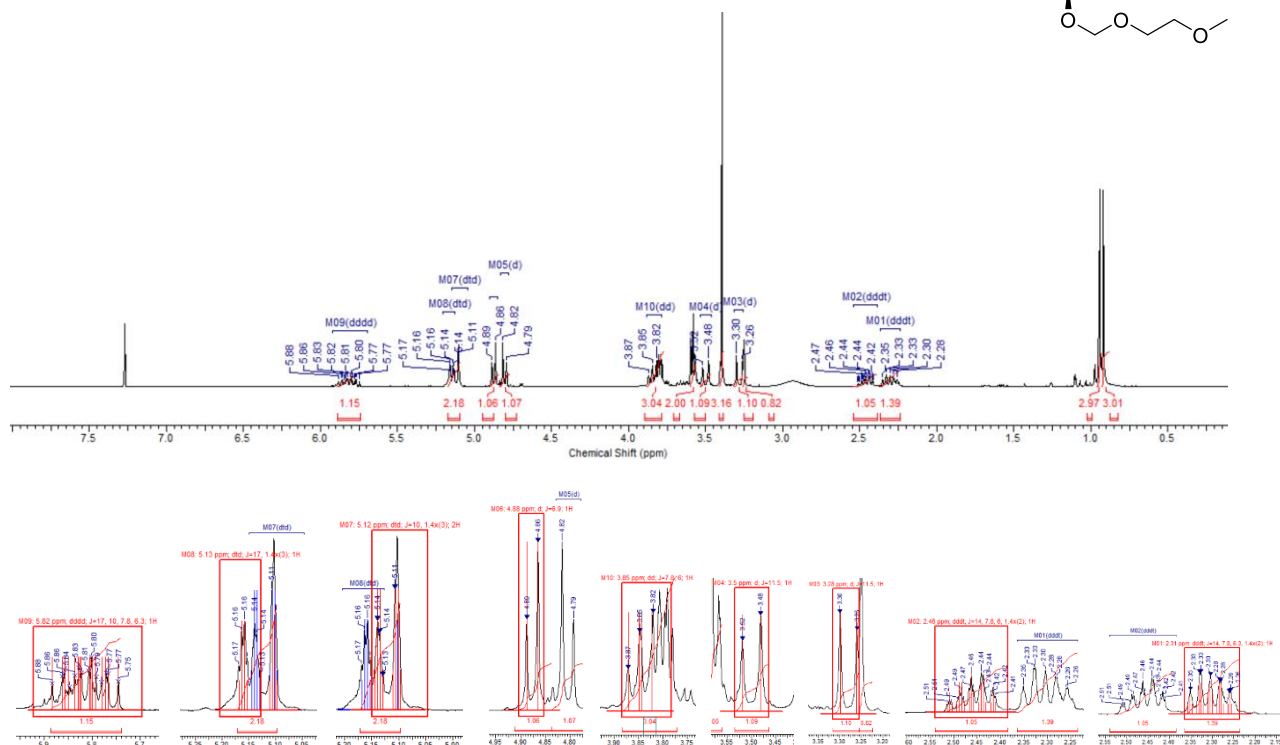
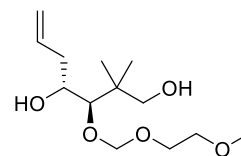


JMOD-Spektrum (75 MHz, CDCl_3)

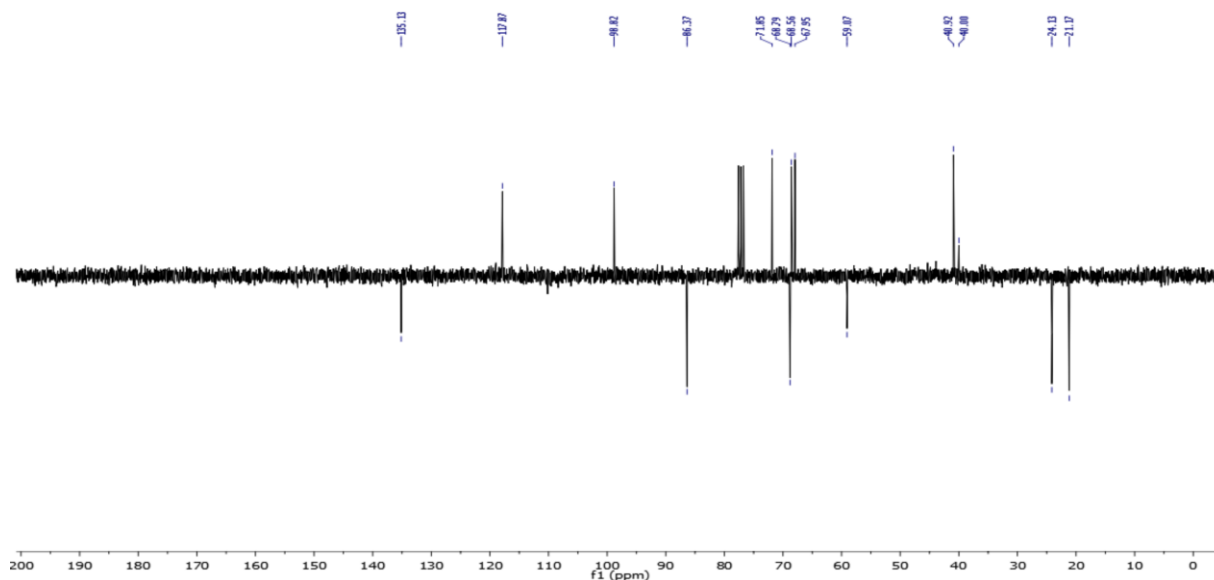


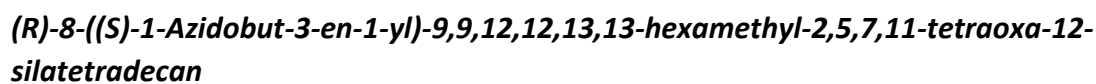
(3R,4R)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-2,2-dimethylhept-6-en-1,4-diol

^1H -Spektrum (300 MHz, CDCl_3)



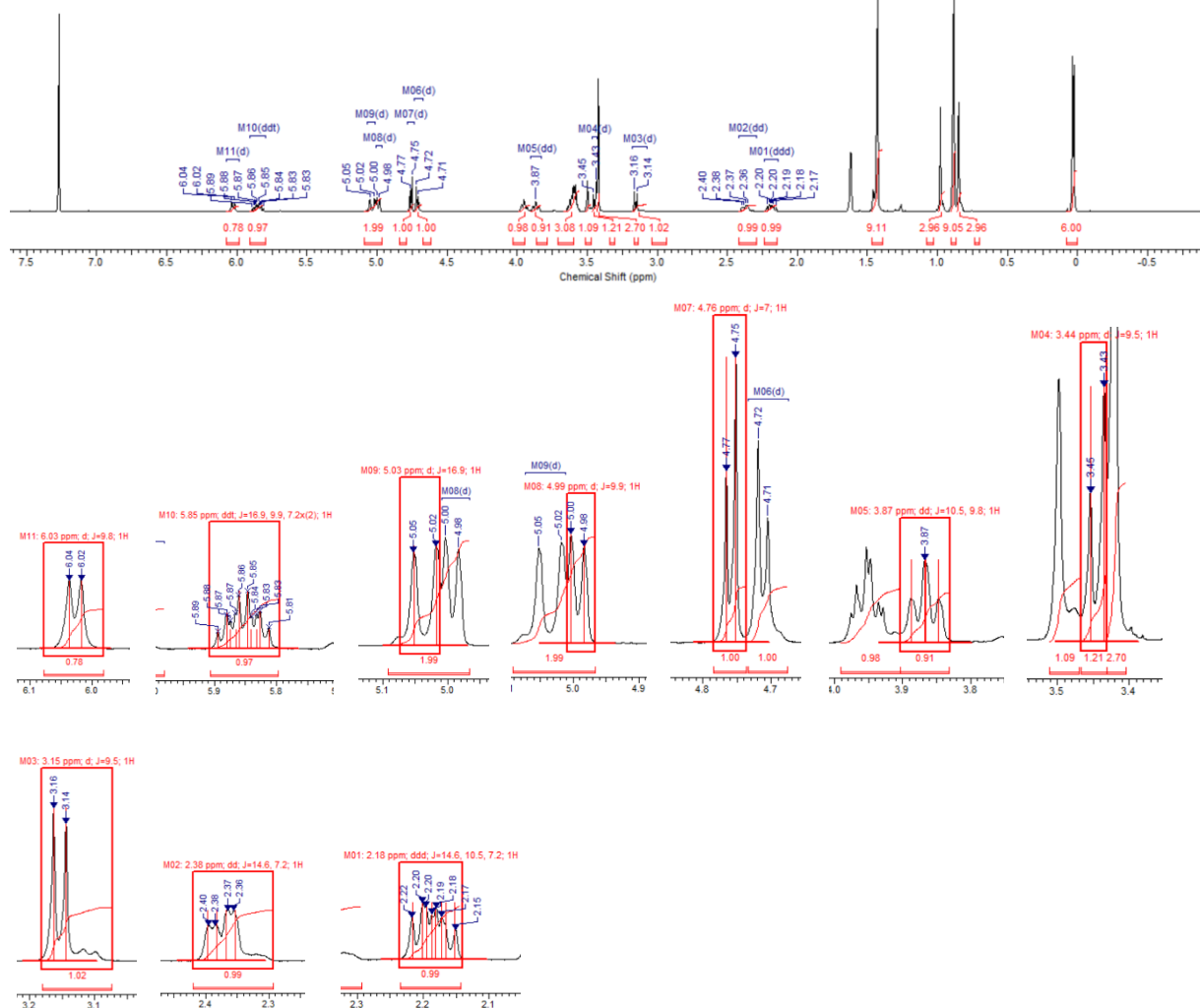
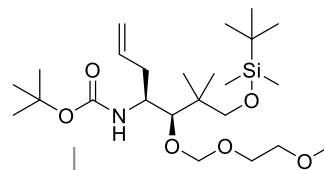
JMOD-Spektrum (75 MHz, CDCl_3)

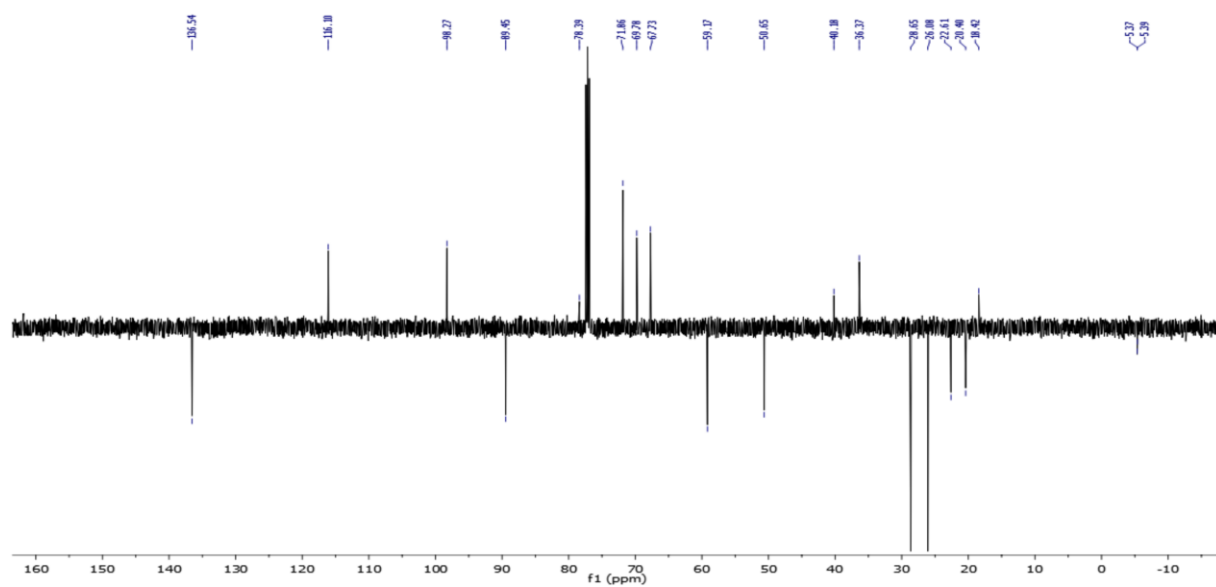




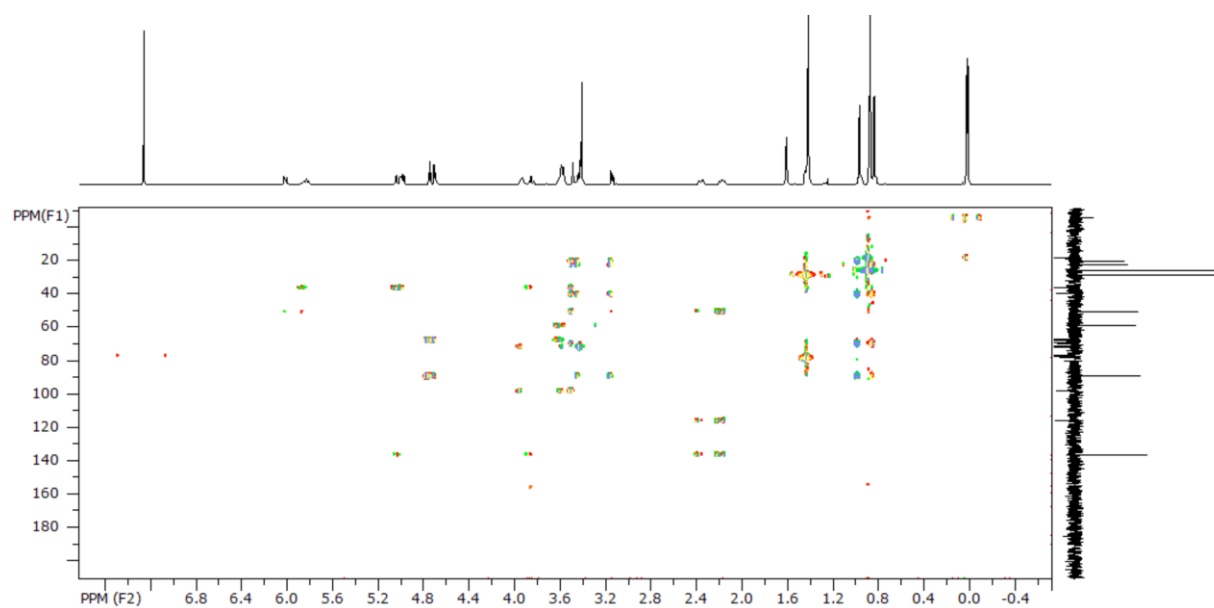
Tert-butyl ((4S,5R)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-yl)carbamate

^1H -Spektrum (500 MHz, CDCl_3)

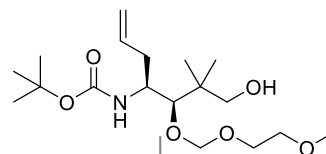


JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl₃)

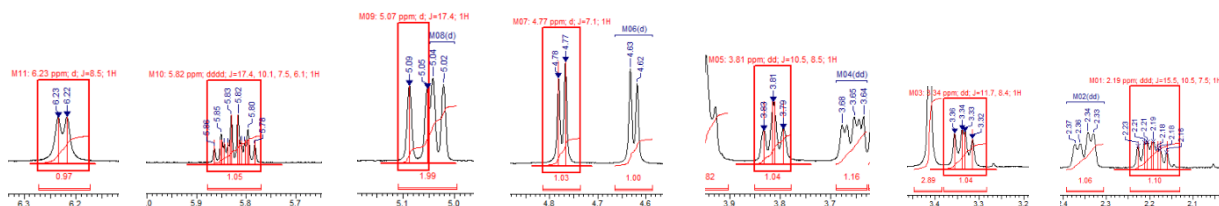
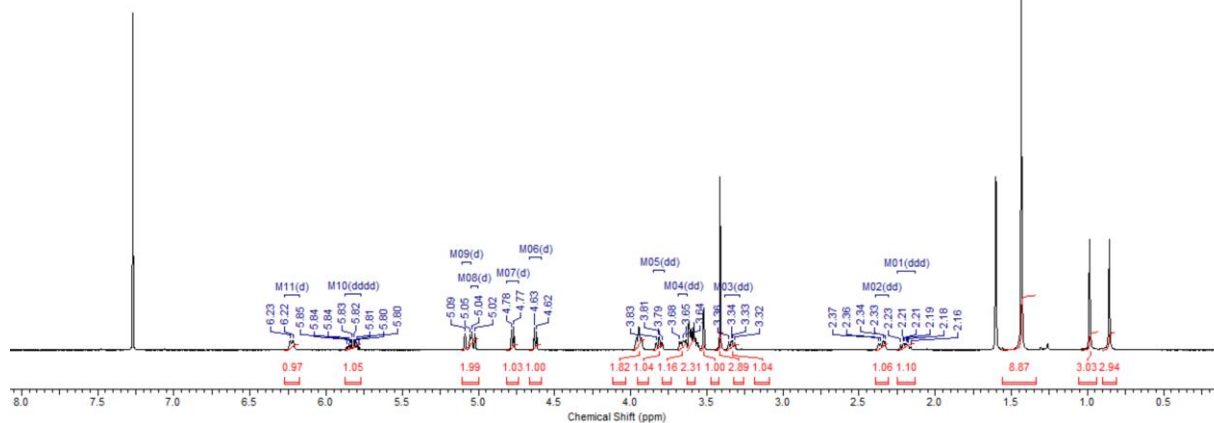
HMBC-Spektrum



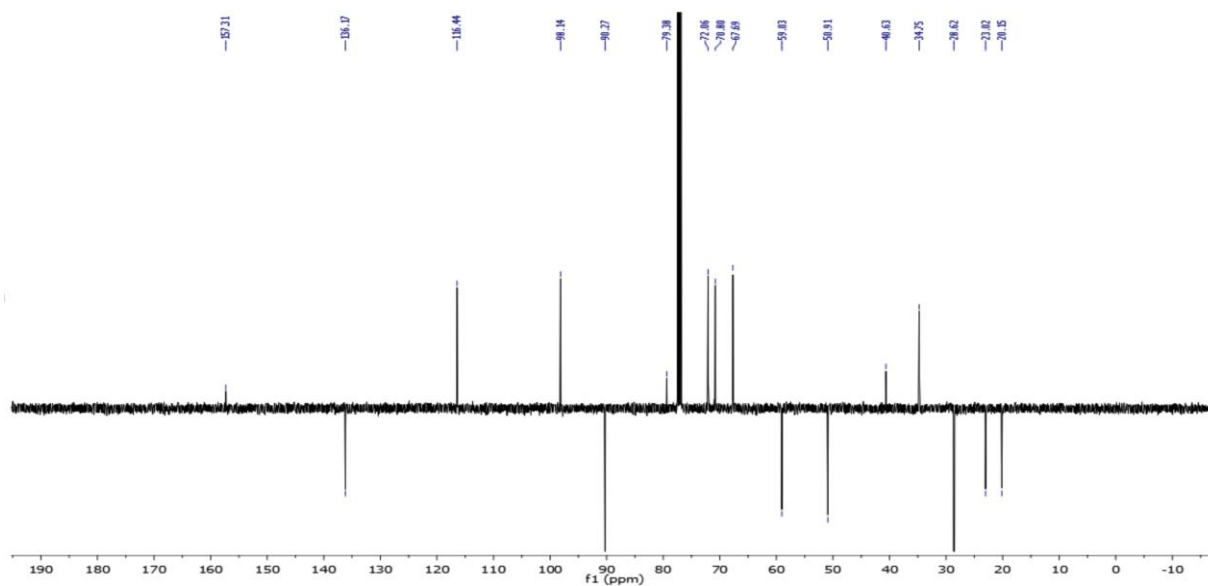
Tert-butyl ((4S,5R)-7-hydroxy-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-6,6-dimethylhept-1-en-4-yl)carbamate



^1H -Spektrum (500 MHz, CDCl_3)



JMOD-Spektrum (125 MHz, CDCl_3)



Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in

- A. Wunder, M. Rothemund, R. Schobert, *Tetrahedron* **2018**, 74, 5138.

Weitere Publikationen

- A. Wunder, R. Schobert, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9262.
- M. Daab, P. Loch, W. Milius, D. Schönaauer-Kamin, M. Schubert, A. Wunder, R. Moos, F. E. Wagner, J. Breu, *ZAAC* **2017**, 21, 1661.

Eidesstattliche Versicherungen und Erklärungen

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 64 Abs. 1 Satz 6 BayHSchG).

(§ 8 Satz 2 Nr. 3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr. 4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr. 7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr. 8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

Ort, Datum, Unterschrift